

SUSANA MARIA LÊDO DA SILVA PINTO

**O IMPACTO PSICOLÓGICO A CURTO, MÉDIO E LONGO PRAZO DO
TESTE PREDITIVO DE DOENÇAS NEUROLÓGICAS DE INÍCIO
TARDIO**

Tese de Candidatura ao grau de Doutor em
Ciências Biomédicas submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar da
Universidade do Porto.

Orientador – Professor Doutor António Jorge
dos Santos Pereira de Sequeiros

Categoria – Professor Catedrático

Afiliação – Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar da Universidade do Porto.

Coorientador – Professora Doutora Ângela
Maria Teixeira Leite

Categoria – Professora Auxiliar

Afiliação – Universidade Lusófona do Porto.

***Ao meu pai e ao meu filho, dedico-vos este trabalho.
À memória da minha mãe, porque me acompanhas sempre.***

Agradecimentos

Ao longo dos vários anos de realização deste trabalho, desde a elaboração do projeto até ao seu culminar com a escrita desta tese, tive o privilégio de contatar e trabalhar com pessoas que, direta ou indiretamente contribuíram para o meu amadurecimento enquanto investigadora e me ajudaram a crescer enquanto pessoa. Foram anos em que os dilemas naturalmente encontrados à medida que este estudo se desenvolvia, se fundiram e confundiram com acontecimentos marcantes a nível pessoal. Nessas circunstâncias, fui encontrando pessoas por quem desenvolvi grande admiração e que a elas devo o meu profundo respeito e, sobretudo, gratidão, porque com e/ou a partir delas os momentos difíceis tornaram-se, assim, mais simples e os obstáculos, transponíveis.

Ao gravar os seus nomes neste documento, presto-lhes homenagem e faço deste trabalho também um pouco o delas, porque é assim que o sinto...

A elas dedico as próximas linhas.

Dirijo, em especial, os meus agradecimentos:

Ao Professor Doutor Jorge Sequeiros, pelos valiosos e reconhecidos conhecimentos e rigor científicos. Por ao longo de tantos anos, muito anteriores sequer à minha vontade (ou coragem) em fazer o doutoramento, ter depositado em mim esperança e confiança. Espero não o ter desapontado e ter conquistado algum do seu reconhecimento.

À Professora Doutora Ângela Leite, pela sua amizade e grande profissionalismo e conhecimento. Pela sua força e dedicação. Pela sua grande paciência e disponibilidade. Sem ela este trabalho tornar-se-ia muito difícil de realizar; a ela devo todo o tratamento estatístico. Esteve sempre lá, sempre que necessitava de um alento nas alturas de maior desânimo.

À Professora Doutora Manuela Fleming pela sua amizade e ensinamentos; a ela devo a minha inclusão nesta área de investigação quando em 1996 (ainda eu aluna de licenciatura) se lembrou de mim para colaborar nas consultas de avaliação psicológica do “Programa Nacional de Teste Preditivo e Aconselhamento Genético na Doença de Machado-Joseph”.

Ao Professor Doutor José Carlos Rocha, colega de longa data (desde 1996), pela amizade, confiança, incentivos. Pela disponibilidade na revisão de alguns artigos deste estudo.

À Professora Doutora Milena Paneque pela sua disponibilidade na partilha da sua experiência como investigadora. A ela devo a sua ajuda no projeto de candidatura à minha Bolsa de Doutoramento.

Aos restantes colegas que compõem a equipa multidisciplinar do Centro de Genética Preditiva e Preventiva (CGPP), incluindo os colegas administrativos – principalmente a Andreia Perdigão – informáticos e técnicos, pela disponibilidade e empenho quando solicitava a sua ajuda.

À Professora Doutora Maria Alzira Dinis e à Professora Doutora Teresa Souto pelas suas incondicionais e valiosas ajudas na revisão dos textos dos artigos, sobretudo na sua tradução.

Aos meus queridíssimos colegas docentes do departamento de Psicologia do Instituto Superior de Ciências da Saúde – Norte (ISCS-N), nomeadamente à sua diretora, Professora Doutora Emília Areias, pelo interesse, confiança, apoio e amizade demonstrados ao longo dos muitos anos de trabalho em conjunto. Sinto-os como uma “família”.

À Dona Rosária Dias, administrativa do Departamento de Psicologia do ISCS-N, pela amizade de longa data, apoio e incentivo sempre prestados.

Aos meus amigos e meus familiares por se manterem sempre ao meu lado e acreditarem em mim...

Muito Obrigada!

ÍNDICE

Artigos publicados incluídos como resultados do trabalho da tese	8
Resumo	9
Abstract	11
CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO GERAL	13
AS DOENÇAS AUTOSSÓMICAS DOMINANTES DE INÍCIO TARDIO	14
Doença de Huntington (DH)	15
História da doença	15
Manifestação clínica	16
Teste preditivo	17
Doença de Machado-Joseph (DMJ)	18
História da doença	19
Manifestação clínica	20
Teste preditivo	21
Polineuropatia amiloidótica familiar (PAF)	22
História da doença	24
Manifestação clínica	25
Teste preditivo	26
O CONTRIBUTO DA PSICOLOGIA NO CONTEXTO DOS TESTES PRÉ-SINTOMÁTICOS	27
A psicologia no aconselhamento genético	34
Os protocolos de testes pré-sintomáticos e o papel da psicologia	38
Impacto psicológico dos testes pré-sintomáticos nas doenças neurológicas de início tardio	40
ÂMBITO DA INVESTIGAÇÃO	51
Objetivos gerais	53
Objetivos específicos	53

CAPÍTULO II - MATERIAL E MÉTODOS	55
SUJEITOS ESTUDADOS	57
Primeira fase da investigação	57
Segunda fase da investigação	60
VARIÁVEIS	65
Sociodemográficas	65
Clínicas	66
Psicológicas	66
Ansiedade	67
Depressão	68
Índices psicopatológicos	69
PROCEDIMENTO	71
Primeira fase da investigação	71
Segunda fase da investigação	72
ANÁLISE DOS DADOS	74
 CAPÍTULO III - RESULTADOS	 75
PRIMEIRA FASE DO ESTUDO	75
Artigo 1: Anxiety and pre-symptomatic testing for neurodegenerative disorders.	76
Artigo 2: Depression levels in Pre-symptomatic Testing for Neurodegenerative Diseases: a psychological point of view.	101
Artigo 3: Predictive testing for two neurodegenerative disorders (FAP and HD): A psychological point of view.	126
SEGUNDA FASE DO ESTUDO	153
Artigo 4: Middle- and long-term anxiety levels resulting from presymptomatic testing of HD, MJD and FAP neurodegenerative diseases.	154
Artigo 5: Depression as the middle-and long-term impact for pre-symptomatic testing of HD, MJD and FAP neurodegenerative disorders.	179
Artigo 6: Pre-symptomatic testing for HD, MJD and FAP neurodegenerative disorders: middle- to long-term psychopathological impact.	211

CAPÍTULO IV - DISCUSSÃO GERAL	243
O IMPACTO PSICOLÓGICO A CURTO PRAZO DOS TPS	243
Ansiedade	245
Depressão	249
Índices psicopatológicos	252
Integrando	255
O IMPACTO PSICOLÓGICO A MÉDIO E LONGO PRAZO DOS TPS	258
Ansiedade	259
Depressão	262
Índices psicopatológicos	267
Integrando	272
O IMPACTO PSICOLÓGICO DOS TPS: aprofundando a interpretação dos resultados	283
CONCLUSÕES	287
PERSPETIVAS FUTURAS	291
BIBLIOGRAFIA	293
ANEXOS	306

Artigos publicados ou em fase de publicação incluídos como resultados do trabalho de tese:

Artigo 1 – Lêdo, S., Leite, A., & Sequeiros, J. (2013). Anxiety and pre-symptomatic testing for neurodegenerative disorders. *Open Journal of Genetics*, 3: 14-26.

Artigo 2 – Lêdo, S., Leite, A., & Sequeiros, J. (2014). Depression levels in Pre-symptomatic Testing for Neurodegenerative Diseases: a psychological point of view. *Journal of Life Medicine*, 2(2): 39-50.

Artigo 3 – Lêdo, S., Paneque, M., Rocha, J., Leite, A., & Sequeiros, J. (2013). Predictive testing for two neurodegenerative disorders (FAP and HD): A psychological point of view. *Open Journal of Genetics*, 3: 270-279.

Artigo 4 - Lêdo, S., Leite, A., Souto, T., Dinis, M. A., & Sequeiros, J. (2015). Middle- and long-term anxiety levels resulting from presymptomatic testing of HD, MJD and FAP neurodegenerative diseases. Submetido à Revista Brasileira de Psiquiatria.

Artigo 5 - Lêdo, S., Leite, A., Souto, T., Dinis, M. A., & Sequeiros, J. (2015). Depression as the middle-and long-term impact for pre-symptomatic testing of HD, MJD and FAP neurodegenerative disorders. Submetido à Revista da Sociedade Brasileira de Psicologia, Trends in Psychology.

Artigo 6 - Lêdo, S., Leite, A., Souto, T., Dinis, M. A., & Sequeiros, J. (2015). Pre-symptomatic testing for HD, MJD and FAP neurodegenerative disorders: middle- to long-term psychopathological impact. Submetido ao Journal of Community Genetics.

Resumo

A última metade do século XX, com as grandes descobertas na área da genética, nomeadamente a possibilidade da deteção precoce de genes mutantes para determinadas doenças, trouxe uma grande viragem epistemológica para as ciências biomédicas, voltando a sua *praxis* para a predição da doença. Este corte epistemológico evidencia-se numa nova abordagem que se distingue por ser dirigida a pessoas saudáveis (porém em risco), predizendo a partir de um teste genético, a presença do gene mutante para uma determinada afeção, muito antes de este se poder manifestar. Todavia, nem sempre existem meios efetivos de evitar a manifestação dessa doença e/ou o seu tratamento ou cura, levantando algumas lacunas no apoio que pode ser fornecido às pessoas que realizam um teste genético para esse tipo de doenças. Um dos contributos da psicologia no colmatar dessas lacunas, consiste no estudo das consequências psicossociais que os testes genéticos preditivos acarretam para os indivíduos que decidem realizá-los.

Este estudo aborda o impacto que os testes genéticos preditivos ou pré-sintomáticos (TPS) podem provocar nos sujeitos. Mais concretamente, estudou-se uma amostra de indivíduos que aceitaram realizar o TPS para doenças neurodegenerativas autossómicas dominantes de início tardio: doença de Huntington (DH), polineuropatia amiloidótica familiar ATTRV30M (PAF) e doença de Machado-Joseph (DMJ). Foram definidos três grandes objetivos: (1) estudar as repercussões emocionais a curto prazo decorrentes da comunicação do resultado do TPS para as três doenças na população portuguesa; (2) estudar essas repercussões emocionais a médio (4 anos) e a longo prazo (7 e 10 anos); (3) perceber se o resultado do TPS (portador ou não portador do gene mutante) ou o tipo de doença (DH, DMJ ou PAF) têm influência no grau de impacto psicológico a curto, médio e longo prazo.

Os principais resultados, corroborando estudos prévios noutros países, comprovam que, no geral, no que diz respeito ao curto prazo, os valores das médias de ansiedade, depressão e índices psicopatológicos, baixaram do momento anterior à realização do TPS para os momentos posteriores à comunicação do resultado (3 semanas, 6 meses e um ano), sendo que as médias raramente atingiram valores tradutores de perturbação psicológica. Verificou-se a mesma tendência a médio e

longo prazo, comprovando a ausência de valores tradutores de impacto psicológico negativo para as três doenças consideradas ao fim desses anos.

No que se refere à existência de diferenças significativas sobre impacto psicológico a curto, médio e longo prazo quando consideradas as variáveis estatuto genético (portador ou não portador) ou o tipo de doença (DH, DMJ ou PAF), comprovou-se que, a curto-prazo, essas variáveis não tinham influência no impacto psicológico. A médio e longo prazo, verificou-se um ligeiro aumento das médias, quando comparadas com aquelas obtidas no curto prazo sem atingir valores que traduzissem perturbação psicológica; esta tendência verificou-se para as três doenças e tanto nos não portadores como nos portadores enquanto assintomáticos; os valores tradutores de perturbação emocional observaram-se nos portadores sintomáticos, isto é, nos sujeitos doentes.

Comprovou-se que a perturbação emocional (decorrente da realização de um TPS) pode acontecer somente com a suspeita do eclodir dos primeiros sintomas ou da sua real existência; além disso, confirmou-se que os sujeitos que evidenciavam perturbação psicológica no momento pré-teste eram os que, após a comunicação do resultado do TPS, continuavam a apresentar perturbação psicológica, estando esta portanto, mais dependente desse estado emocional inicial do que da informação sobre o respetivo estatuto genético.

O estudo propõe uma reflexão sobre necessidade de inclusão de períodos de avaliação psicológica a médio e longo prazo dos sujeitos portadores e o desenvolvimento de estratégias de apoio psicológico para esses sujeitos, bem como sobre a importância da elaboração de um protocolo alternativo de consultas de psicologia para os utentes que apresentassem algum grau de perturbação psicológica no período anterior à realização do TPS.

Abstract

The last half of the twentieth century, with great discoveries in genetics, including the possibility of early detection of gene mutations for certain diseases, brought a great epistemological turning to the biomedical sciences, returning their praxis to predict disease. This epistemological shift highlights on a new approach that is distinguished by being directed to healthy people (but at risk), predicting from genetic testing, the presence of the mutant gene for a specific disease, long before it is able to express. However, there are not always effective means to prevent the manifestation of the disease and / or treatment or cure, raising some gaps in the support that can be provided to people who undergo genetic testing for this type of diseases. One of the contributions of psychology to help fill these gaps, forces the study of the psychosocial consequences that predictive genetic testing carry to individuals who decide to realize them.

This study analyzes the impact that predictive genetic testing or pre-symptomatic testing (PST) may cause to the subjects. In particular we studied individuals who accepted to perform the PST for late onset autosomal dominant neurodegenerative disease: Huntington disease (HD), familial amyloid polyneuropathy ATTRV30M (FAP-Type 1) and Machado-Joseph disease (MJD). Three major objectives were defined: (1) study the short-term emotional repercussions of the TPS result for the three diseases in the Portuguese population; (2) study these emotional repercussions in the medium (4 years) and long term (7 to 10 years); (3) to perceive if the TPS result (carrier or not carrier) or the type of disease (HD, MJD or FAP) have an influence on level of psychological impact in the short, medium and long term.

The main results, confirming previous studies in other countries, show that, overall, the mean values of anxiety, depression and psychopathological indices decreased from the pre-test completion to the subsequent post-test evaluation (3 weeks, 6 months and a year after), and the mean values rarely reach psychological disturbance scores. It was verified the same tendency in the medium and long term, proving the absence of values of negative psychological impact for the three diseases considered and after all these years.

As regards the possible existence of significant differences on psychological impact in the short, medium and long term when considering the variables genetic status (carrier or non-carrier) or the type of disease (HD, JDM or PAF), it was found that, in the short-term, these variables did not influence this lack of negative impact. In the medium and long term, there was a slight increase in average when compared with those obtained in the short term without reaching values of psychological disturbance; this tendency was noted for the three diseases and both in non-carriers and carriers while asymptomatic; values of emotional distress was observed only in symptomatic carriers, that is, in patients.

It was shown that emotional disturbance (consequent upon the completion of a TPS) can happen only by the suspect of the first symptoms or their real existence; then, psychological disorder appears to be more dependent on that initial emotional state at pre-test than the posterior information on their genetic status.

This study proposes a reflection about including the assessment of psychological evaluation and support in the medium and long-term with the application and development of psychological support strategies for these subjects; as well as the development of an alternative psychological protocol queries to the subjects who showed some degree of psychological disturbance in the pre-test.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO GERAL

As últimas décadas do Século XX foram pródigas em descobertas e transformações na sociedade científica biomédica. As inovações tecnológicas possibilitaram o alargamento do conhecimento e a abertura e desenvolvimento de novas áreas do saber, motivando o aparecimento de novos projetos de investigação e novos paradigmas.

A área da genética foi uma das que evidenciou as mais espantosas descobertas e que, aos poucos (desde meados do século passado), foi ganhando maior destaque e fornecendo importantes contributos para o desenvolvimento das ciências biomédicas, ajudando a que novos paradigmas emergissem para uma nova abordagem da complexa dialética saúde-doença.

Hoje em dia, mais do que a importância da medicina preventiva – grande viragem epistemológica do séc. XX -, reconhece-se a importância da medicina preditiva, consequência de um outro corte epistemológico, mais recente, que foi colocando a ênfase da *praxis* da medicina na deteção precoce de genes mutantes de determinadas patologias em indivíduos ainda saudáveis: a ênfase deixa, portanto, de ser na cura de doenças já instaladas no indivíduo, deixa de ser também na prevenção do seu aparecimento e passa a ser colocada na predição da doença.

A medicina preditiva traz, assim, novo corte epistemológico nas ciências biomédicas porque, para além de ser dirigida a pessoas saudáveis (porém em risco), diagnóstica, de facto, uma afeção (ao contrário da medicina preventiva) quando, a partir de um teste genético de análise sanguínea, identifica o seu gene mutante muito antes de este se poder manifestar. Mas a sua prática porém, para determinadas situações, não fornece meios de evitar a manifestação dessa doença e/ou o seu tratamento ou cura. Por esta razão, outras disciplinas precisaram desenvolver o seu conhecimento, de forma a complementar ou colmatar as consequências que esta nova abordagem clínica criava.

As consequências psicossociais de uma abordagem médica preditiva podem ser a vários níveis, desde perceber que fatores movem as pessoas na decisão da

realização de testes que predigam o grau de suscetibilidade de virem a ter determinada doença, até ao estudo das consequências psicossociais da informação transmitida a essas pessoas sobre o resultado desses testes.

Este trabalho abordará precisamente o impacto que os testes genéticos preditivos ou pré-sintomáticos podem provocar nos sujeitos que aceitam realizá-los. Pessoas saudáveis, porém em risco porque pertencentes a uma família com historial da doença, decidem saber sobre o seu estatuto genético de portador ou não do gene mutante. Mais concretamente, o contexto desta investigação diz respeito ao teste genético de doenças autossómicas dominantes de início tardio. Ou seja, ser pessoa em risco implica ter à partida 50% de probabilidades de ser portador desse gene mutante e, ao ser portador, a doença manifestar-se-á necessariamente. E são doenças neurodegenerativas que apresentam um alto nível de incapacidade.

AS DOENÇAS AUTOSSÓMICAS DOMINANTES DE INÍCIO TARDIO

Para o âmbito deste estudo interessa aprofundar sobre as doenças monogénicas autossómicas dominantes de início tardio, em que o indivíduo portador da mutação pode viver assintomático durante várias décadas da sua vida assistindo ao eclodir dos primeiros sintomas já na idade adulta.

A condição autossómica dominante é detetável quando a mutação está presente num dos membros do par de genes de um autossoma (Krush & Evans, 1984; Lerman, 1997). Um indivíduo que apresente uma mutação num só gene manifestará a doença, e a probabilidade de a transmitir à descendência será de 50%, assim como, qualquer indivíduo afetado tem que ter pelo menos um dos progenitores com a mesma doença (Krush & Evans, 1984; Motta, 1985). Dentro deste grupo de doenças causadas por uma mutação num só membro de um único par de genes e com características autossómica dominante, estão as doenças que estudámos, a doença de Huntington (DH) (Lerman, 1997; Sequeiros, 1996c), a doença de Machado-Joseph (DMJ) e a Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) (Sequeiros, 1996c), neurodegenerativas, incapacitantes e com uma evolução fatal. As duas primeiras ainda sem tratamento e cura eficazes, a última, com grandes evoluções nas últimas décadas em relação ao seu tratamento, primeiro com a realização do

transplante hepático e, nos últimos anos, com a descoberta de um fármaco (Coelho, Maia, Martins da Silva, Waddington, Planté-Bordeneuve, Lozeron, Suhr, Camplistol, Conceição, Schmidt, Trigo, Kelly, Labaudinière, Chan, Packman, Wilson, Grogan, 2012) que aparentemente trava a evolução da doença sem ter que sujeitar o doente à intervenção cirúrgica do transplante.

Doença de Huntington (DH)

A primeira descrição oficial desta doença data de 13 de abril de 1872, escrita por George Huntington, num jornal científico nos E.U.A. (Hayden, 1981). Investigações geneológicas realizadas em vários pontos do mundo (EUA, Europa, África do Sul e Austrália) indicam o seu aparecimento em séculos anteriores; existem registos de quadros clínicos semelhantes aos verificados na doença de Huntington no noroeste europeu, já na Idade Média. A sua proliferação, segundo vários autores, deveu-se aos fenómenos de emigração entre os séculos XVIII e XIX (Hayden, 1981).

Em Portugal e apesar dos estudos serem muito recentes, foram já identificadas para lá de meia centena de famílias com a doença distribuídas por Portugal continental, de norte a sul, registando-se o maior foco nas áreas da grande Lisboa e do grande Porto.

História da doença

Segundo Hayden (1981), os dois aspetos mais importantes na história natural da doença são: a idade em que se manifestam os primeiros sintomas e a idade de falecimento do indivíduo doente. A duração da doença é dada pela subtração destes dois aspetos.

A idade em que começam a aparecer os primeiros sinais da doença, pode variar de paciente para paciente ou de família para família (Hayden, 1981) e vários estudos sugerem uma diferença consoante o país em que se realizou a pesquisa. Por exemplo, Davenport e Muncey (citado por Hayden, 1981) em 1916 verificaram que a idade média de aparecimento dos primeiros sintomas, nos EUA, era de 37,8 anos; em 1962 Lyon, na Escócia, verificou que a idade média era superior, 51,6 anos

(Hayden, 1981). Paulsen, Ready, Hamilton, Mega & Cummings (2001), referem uma idade média de aparecimento entre os 35 e os 50 anos.

Porém, fazendo uma observação geral dos muitos estudos existentes, verifica-se que, em média, a idade mais frequente de início da doença é por volta da quarta década de vida (Hayden, 1981; Codori, Slavney & Brandt, 1997). Mas existem casos (mais raros) de aparecimento dos primeiros sintomas em jovens e em crianças; vários estudos confirmam que, nestes casos, a duração da doença é menor do que acontece quando se manifesta apenas na idade adulta (Hayden, 1981).

A duração média da doença ronda os 14/15 anos (Hayden, 1981; Codori *et al.*, 1997), verificando-se, a partir de várias investigações realizadas ao longo de décadas, que a média da idade de falecimento destes doentes situa-se entre os 50 e 60 anos, tanto para o sexo masculino como para o sexo feminino (Hayden, 1981). Todavia, tal como refere o autor citado, quando se observam os dados acerca da história desta doença, há que ter em conta a qualidade e esperança de vida da população que foi alvo desses estudos: «...uma baixa média de idade na morte de doentes de Huntington, pode refletir a reduzida esperança de vida da população dessa região (...) esta influência pode ter especial significado em áreas menos diferenciadas onde a falta de cuidados médicos pode resultar na morte prematura destes doentes devido a infeções, má nutrição ou traumas.» (Hayden, 1981, p. 51).

Manifestação Clínica

A Doença de Huntington (DH) é definida como uma doença neurodegenerativa de início tardio (Decruyenaere, Evers-Kiebooms, Boogaerts, Cassiman, Cloostermans, Demyttenaere, Dom, Fryns & Van den Berghe, 1996; Decruyenaere, Evers-Kiebooms & Van Den Berghe, 1997; Almqvist, Bloch & Hayden, 1999), apresentando um largo espectro de manifestações clínicas que, numa fase inicial, tornam o seu diagnóstico difícil e confuso (Hayden, 1981). Caracteriza-se inicialmente pelo desenvolvimento da coreia, os movimentos involuntários, rápidos, irregulares e bruscos (de carácter espasmódico) que afetam a face, braços, pernas ou troco e por uma progressiva deterioração das competências motoras (Knight, 1992; Decruyenaere *et al.*, 1997), levando os doentes a manifestarem alterações na sua forma de andar, ou dificuldades na realização de movimentos faciais aparentemente simples como, pôr a língua de fora ou mostrar os dentes, por exemplo, e problemas

de articulação da fala (disartria), evidenciando uma progressiva rigidez corporal que os leva a realizarem os movimentos com uma grande lentidão (Hayden, 1981). Esta deterioração dos movimentos voluntários é acompanhada por uma progressiva demência e perturbações afetivas - como agressão e paranoia - (Decruyenaere *et al.*, 1997); os doentes manifestam alterações cognitivas (dificuldades de raciocínio) e problemas de memória (Knight, 1992). Tal como afirma Decruyenaere *et al.* (1997), estas manifestações podem estar associadas «à seletiva e progressiva degeneração neuronal nos gânglios basais e córtex cerebral».

Em relação aos problemas de natureza psicopatológica, Hayden (1981) refere que, algumas vezes, os doentes começam por manifestar pequenas alterações da sua personalidade, tornando-se mais irritáveis, impulsivos, introvertidos, sendo difícil fazer um paralelo entre essa mudança e o início dos primeiros sintomas da doença. Este autor refere ainda, com base em vários estudos, que a perturbação afetiva mais comum nestes doentes é a depressão. Codori *et al.* (1997) caracterizam-na mesmo como sendo uma «doença neuropsiquiatria fatal com perturbação emocional» (p. 36). Outro sintoma psicopatológico possível de observar nestes doentes são as queixas psicossomáticas, incluindo dores de cabeça, peito e abdómen, algo frequentes nas fases iniciais da doença (Hayden, 1981).

Os sintomas podem variar de pessoa para pessoa, no que concerne a sua gravidade, idade da sua eclosão e o nível de progressão clínica, incluindo entre os membros de uma mesma família (Paulsen *et al.*, 2001).

Teste Preditivo

A descoberta, por Gusella e seus colaboradores, do marcador genético da doença em 1983, fez com que esta fosse a primeira doença genética de início tardio a poder ser identificada, mesmo antes de se manifestar (Codori *et al.*, 1997).

Assim, o teste preditivo da DH começou a ser realizado no Canadá em 1986 e nos EUA, pouco tempo depois (Tibben, Timman, Bannink & Duivenvoorden, 1997; Almqvist, Bloch & Hayden, 1999), estendendo-se a outros pontos do mundo logo no início dos anos noventa (Decruyenaere *et al.*, 1997; Tibben *et al.*, 1997; Almqvist *et al.*, 1999). Inicialmente e até meados de 1993, a doença era identificada através da análise de Linkage do DNA; a partir desse ano, após a descoberta da mutação por um grupo de pesquisadores mundial (World Federation of Neurology Research

Group on Huntington's Disease), no cromossoma 4, do gene IT-15 (Codori *et al.*, 1997), responsável pela manifestação da doença, o teste passou a ser feito através da análise direta desta mutação, tornando o processo mais simples (Decruyenaere *et al.*, 1997; Codori *et al.*, 1997; Almqvist *et al.*, 1999).

Com base na análise direta da mutação, podem ser possíveis então três tipos de resultado (Costa, Magalhães, Ferreira, Guimarães, Januário, Gaspar *et al.*, 2003) uma vez que o grau de penetrância pode variar consoante o número de repetições CAG presentes no gene: (1) o de não portador, o que quer dizer que a pessoa não herdou a mutação e não irá ter a doença, ambos os genes contêm um número de repetições CAG inferior a 35; (2) o de portador, que significa que a pessoa herdou a mutação, o número de repetições CAG é superior a 40; (3) o de portador, mas com repetições CAG entre 36 e 40 (penetrância incompleta), que significa que a pessoa pode não manifestar a doença, mesmo em idade avançada.

Em Portugal, o teste preditivo da Doença de Huntington, realiza-se desde 1998 no Centro de Genética Preditiva e Preventiva (CGPP) do IBMC.

Doença de Machado-Joseph (DMJ)

Com uma manifestação clínica variada, a doença de Machado-Joseph (DMJ) é uma degenerescência espinocerebelosa autossómica dominante e, durante décadas, foi descrita por vários autores e nomeada por cada um como uma doença distinta das outras descrições. Esta doença ficou sempre ligada aos Açores de um modo muito particular, encontrando-se muitas vezes, em alguns artigos, designada por *Azorean Disease* (Sequeiros, 1996a).

Em 1996, conheciam-se 34 famílias afetadas em Portugal continental, nem todas confirmadas do ponto de vista de genética molecular, a maior parte originárias da região interior: Trás-os-Montes e Alto Douro e Beira Interior (Coutinho, 1996). Ao todo, entre continente e ilhas, nesse ano, existiam 70 grandes famílias, cerca de 161 doentes e 1400 pessoas em risco (Coutinho, 1996).

Embora haja descrições mais antigas sobre a existência desta doença (Ferguson & Crichtley, 1929, *citado por* Sequeiros, 1996a), a primeira descrição oficial,

realizada por Nakano e colaboradores, data de 1972 e referia-se a uma família luso-americana de Massachusetts, descendente de um emigrante açoriano, da Ilha de S. Miguel, William (Guilherme) Machado que, essencialmente, descrevia a doença como sendo uma ataxia cerebelosa com alguns sinais neurológicos, herdada de forma autossómica dominante, atribuindo-lhe o nome de *doença de Machado* (Sequeiros, 1996a). Ainda em 1972, também em Massachusetts, Woods e Schaumburg, identificaram uma outra doença autossómica dominante, em descendentes de um emigrante português da Ilha das Flores, de nome José Tomás (Thomas), atribuindo-lhe o nome de *degenerescência nigro-espinodentada com oftalmoplegia nuclear*, uma vez que os sinais apresentados não eram rigorosamente os mesmos da *doença de Machado* (Sequeiros, 1996a). Em 1976, na Califórnia, Rosenberg e colaboradores (Citado por Sequeiros, 1996a), descreviam uma outra doença neurológica - *degenerescência estriato-nígrica autossómica dominante* -, também numa família açoriana descendente de Antone Joseph (originalmente: António Jacinto Bastiana) oriundo da Ilha das Flores. Esta doença, com algumas semelhanças e algumas variantes importantes em relação às doenças identificadas anteriormente, viria a ser denominada de *doença de Joseph* (Sequeiros, 1996a).

Outros estudos foram descritos, nos EUA, tendo em comum a história de famílias luso-americanas de emigrantes açorianos que teriam emigrado no século XIX a bordo de baleeiros. Todavia, muitas outras famílias foram sendo encontradas, sem apresentarem ascendência portuguesa conhecida, tanto nos EUA, como noutros países: Japão, Brasil, Índia, Espanha (Sequeiros, 1996a).

Em 1976, iniciou-se nos Açores uma pesquisa de famílias com doentes neurológicos que poderiam ter alguma relação com as várias descrições das doenças encontradas nos EUA. Foi assim que, Paula Coutinho e Corino Andrade, em 1978, identificaram as primeiras grandes 15 famílias, nas Ilhas de S. Miguel e das Flores, concluindo que, todas as descrições se tratavam de uma única doença, com uma variabilidade clínica acentuada, à qual denominaram de *doença de Machado-Joseph* (DMJ) (Sequeiros, 1996a).

História da doença

A idade de início da doença é variável, tal como acontece com a sua manifestação clínica; raramente acontece durante a primeira década de vida ou após os 70 anos.

A maioria das pessoas começa a manifestar os primeiros sinais entre os 25 e os 55 anos, estando a média de idade de início da doença a rondar os 40 anos (Sequeiros, 1996a).

A duração da doença é, em média 20 anos - apenas 20% dos doentes sobrevivem após 30 anos de doença - (Coutinho, 1996). As formas mais precoces apresentam maior gravidade e uma sobrevida mais curta (Coutinho, 1992). Nos pacientes portugueses, a média de idade de aparecimento dos sintomas ronda os 40,5 anos e a média de duração da doença é de 15,6 anos (com um mínimo de 7 anos e um período máximo de 29 anos) (Sequeiros, 1996b).

Tal como refere Coutinho (1996) «a DMJ é uma doença muito incapacitante, sobretudo do ponto de vista motor, e é uma doença mortal, a médio prazo» (p.19).

Manifestação Clínica

A variabilidade clínica da DMJ foi classificada em três subfenótipos (Coutinho, 1992): o subfenótipo *tipo1*, em que a doença se manifesta mais precoce e gravemente, caracterizando-se por um síndrome extrapiramidal e piramidal muito acentuado; *tipo 2*, com idade de início e gravidade intermédias, apresenta apenas os sintomas centrais da doença - a ataxia cerebelosa, fundamentalmente - e é o modo de início em todos os doentes, que podem ficar apenas com o *tipo 2* ou evoluir para os outros *tipos*; o *tipo 3*, mais tardio e ligeiro, que se manifesta por sinais periféricos como, atrofias musculares de predomínio distal.

O quadro clínico da doença é, sem dúvida, dominado pela ataxia cerebelosa que provoca descoordenação motora. Este é, regra geral, o primeiro sintoma; o início da doença manifesta-se, quase sempre, por desequilíbrio e alterações da marcha (Sequeiros, 1996a).

Esta ataxia, que se inicia na marcha, atinge posteriormente a fala que se vai tornando cada vez menos articulada e nítida, provocando uma enorme dificuldade na comunicação destes doentes (Coutinho,1996). Finalmente, são atingidos também, os movimentos finos das mãos condicionando as atividades da vida diária, como escrever, comer, etc. (Coutinho, 1996).

Outros sintomas comuns são as alterações oculares: ao nível do comando dos movimentos oculares, com limitação do olhar vertical para cima. Muitos doentes apresentam também, numa fase inicial, sinais que apontam que as vias piramidais

foram atingidas, manifestando hiperreflexia (reflexos anormais) e espasticidade (Coutinho, 1996).

Numa fase mais tardia, surgem os sinais de lesão dos cornos anteriores da medula espinal e, conseqüentemente, atrofia e fraqueza musculares e abolição dos reflexos. Verificam-se igualmente, sinais de atingimento dos nervos motores cranianos: paralisias dos nervos oculomotores e sinais de deservação da face que, posteriormente, provocam parésia e atrofia facial (Coutinho, 1996). Outro grande sintoma, segundo esta autora, muito frequente é a distonia (movimentos de torção das extremidades).

Resumidamente e segundo os critérios internacionais de diagnóstico desta doença, a DMJ define-se como: doença autossómica dominante; sinais frequentes: como ataxia cerebelosa (descoordenação dos movimentos e fala), oftalmoplegia externa progressiva e sinais piramidais (espasticidade e reflexos exagerados), a que se podem juntar, em alguns doentes, um síndrome extrapiramidal (posturas e movimentos de torção) ou um síndrome periférico (atrofia musculares); e, sinais menos frequentes: olhos salientes (retração das pálpebras) e pequenas fasciculações da face e língua (Lima & Coutinho, 1980 *citado por* Sequeiros, 1996a).

De realçar que, nesta doença, não se verifica deterioração mental e os doentes mantêm uma relativa integridade do controlo esfíncteriano (os mais espásticos podem apresentar urgência miccional, mas sem serem incontinentes) (Coutinho, 1996).

Não existem diferenças entre os sexos; homens e mulheres tendem a ser afetados nas mesmas proporções (Sequeiros, 1996b).

Teste Preditivo

Desde o início da década de 80, vários grupos de investigadores procuraram mapear o gene da DMJ (Sequeiros, 1996a). Entre 1990 e 1992, muitas colheitas de sangue foram efetuadas, para extração de DNA em várias famílias de doentes, dos Açores e continente, para estudos realizados por alguns investigadores - incluindo portugueses - em Paris, paralelamente a outros estudos feitos por outros grupos de investigadores, em diversos locais do mundo (Sequeiros, 1996b).

Em 1993, o gene da DMJ foi finalmente localizado, no cromossoma 14, por um grupo de investigadores liderado por Shoji Tsuji; esta mesma localização foi,

posteriormente, confirmada nas famílias portuguesas por Sequeiros e colaboradores (Sequeiros, 1996b).

O grau de penetrância da doença é muito elevado, pelo que, sendo-se portador da mutação, regra geral desenvolve-se a doença; no entanto, conhece-se casos muito raros de pessoas que se mantiveram assintomáticas toda a vida: portadores saudáveis com 90 anos! (Sequeiros, 1996b).

Em 1994, outro grupo japonês (Kawagushi e colaboradores), conseguiu clonar o gene da DMJ e identificar a mutação, dando possibilidade à realização do teste preditivo por deteção direta da mutação (Sequeiros, 1996c). Anteriormente, a deteção pré-sintomática dos portadores já era efetuada a partir de outras técnicas menos exatas e mais demoradas.

A partir desta descoberta, iniciou-se em 1995, no nosso país, a elaboração dum programa nacional de teste preditivo e aconselhamento genético da Doença de Machado-Joseph (com base nos vários protocolos mundiais desenvolvidos para a DH), cujo objetivo principal seria o aconselhamento genético dos indivíduos considerados em risco e que pretendessem conhecer o seu genótipo (Sequeiros, 1996a).

Polineuropatia Amiloidótica familiar (ATTRV30M) (PAF tipo 1)¹

As amiloidoses são um grupo heterogéneo de perturbações que têm em comum o armazenamento de substância amiloide. Em 1932, Ostertag mencionou a primeira amiloidose hereditária (Sequeiros, 1986).

A PAF (tipo 1, português) também conhecida apenas por paramiloidose ou, mais popularmente, por doença dos pezinhos, é uma doença que se pensa existir há vários séculos e define-se como uma amiloidose hereditária, transmitida de modo autossómico dominante (Saraiva & Costa, 1986).

Foi descrita, em 1952 por Corino Andrade como uma doença resultante de uma única mutação ocorrida, pelo menos, há 6 ou 7 séculos atrás, possivelmente na área da Póvoa do Varzim, na altura, um pequeno centro piscatório, no Norte de Portugal

¹ Usaremos, por comodidade, apenas as iniciais PAF para designar PAF (ATTRV30M) (PAF tipo 1).

(Costa, 1986). Uma carta de foral, datada de 1306, concedida à Póvoa de Varzim pelo Rei D. Dinis, apresenta os sobrenomes invulgares de várias famílias aí residentes; estes sobrenomes, ainda podem ser encontrados atualmente nas várias famílias afetadas por esta doença na região da Póvoa (Costa, 1986).

Apesar desta mutação ter acompanhado, durante alguns séculos, o lento crescimento da população, devido às guerras, fome e epidemias e, também, devido à própria repercussão da doença, nomeadamente, a impotência e o seu desfecho fatal, ela não se extinguiu ao longo dos tempos; isto porque, havia uma alta taxa de natalidade (embora a taxa de mortalidade fosse igualmente alta, havia sempre um alto número de crianças que sobreviviam...) e os portadores, manifestando-se saudáveis até a idade adulta, conseguiam atingir um alto número de descendentes até o eclodir dos primeiros sintomas (Costa, 1986).

A sua resistência ao longo dos séculos está patente nas estatísticas que indicam ser o norte de Portugal o local de maior foco mundial desta doença, com uma prevalência 151x10 para a população com idade superior a 19 anos, residente nos concelhos de Póvoa do Varzim e Vila do Conde (Lopes, 1998).

Dado tratar-se de uma doença originária, essencialmente, de uma comunidade de pescadores, para além de se espalhar pelas terras vizinhas (Vila do Conde, Barcelos, Esposende ou Braga), ela foi-se espalhando ao longo da costa portuguesa, de norte a sul, verificando-se, hoje em dia, casos em famílias de Matosinhos, Porto, Gaia, Figueira da Foz e Lisboa (Costa, 1986). O alastramento da doença, também se deu além-fronteiras. As expedições dos navegadores portugueses, bem como, as emigrações para os quatro cantos do mundo, ao longo de várias décadas, fez com que, em muitos países, se verificassem casos de PAF.

Várias equipas de investigadores de vários países identificaram o tipo português desta doença nos seus países e, todas elas, são unânimes em reconhecerem a possível emigração da mutação através dos navegadores ou emigrantes do nosso país.

Embora não havendo certezas, Drugge (1990) apontava a existência de casos de PAF na Suíça devido à presença dos navios mercantes portugueses, a partir de meados do século XV, que faziam a “rota do sal”. As relações entre estes dois

países encontram-se descritas já no século XVI, nos documentos do historiador Damião de Gois (Drugge, 1990).

Outro país onde se encontra um grande foco desta doença é o Brasil, nomeadamente na área do Rio de Janeiro. Os vários casos observados são de descendência portuguesa, provavelmente das famílias que emigraram entre os finais do Século XIX e 1920 e, num segundo período de emigração portuguesa, anos após a II Guerra Mundial (André, Novis & Cruz, 1990). Um estudo realizado por André *et al.* (1990), comprovou todos os dados históricos preexistentes, ao revelar que todos os doentes com Paramiloidose que participaram na investigação (oriundos de 19 famílias) tinham origens familiares provenientes de Póvoa do Varzim, Barcelos, Braga, Vila da Feira, Viseu, entre outras localidades portuguesas.

No Japão foi encontrado o segundo maior foco desta doença (Araki, 1968; Kito, 1973, *citado por* Costa, 1986). Mais uma vez, as áreas mais afetadas correspondem àquelas onde os navegadores portugueses desembarcaram, em 1543, e por lá permaneceram, pelo menos por um século (Costa, 1986).

Um alto número de países mediterrâneos apontam para a existência de famílias com Paramiloidose - Espanha e suas Ilhas Baleares, Itália, Grécia (em menor número), são um exemplo - bem como casos de familiares portugueses que, entretanto, emigraram para os EUA, Canadá ou Venezuela (Costa, 1986).

História da doença

Esta polineuropatia é uma doença neurológica hereditária que tem uma margem de idade de eclosão dos primeiros sintomas um pouco alargada, existindo casos que apontam entre os 17 e os 78 anos (Coelho, 1996). Todavia, a maioria dos doentes começam a manifestar os primeiros sinais entre os 22 e os 38 anos (Lopes, 1998), sendo a média encontrada de 33,5 anos (Coelho, 1996).

A duração de evolução da doença varia entre os 7 e os 14 anos (Lopes, 1998), conduzindo a um desfecho fatal após, em média, cerca de 11 anos de grande sofrimento (Coelho, 1996).

Estudos epidemiológicos mais recentes revelam que, em Portugal, em média os doentes começaram a evidenciar os primeiros sintomas por volta dos 34 anos (34,5 anos) mas com um intervalo muito amplo de idades, em que o indivíduo mais novo evidenciou os seus primeiros sintomas apenas com 20 anos e o mais velho,

somente aos 80 anos (Silva, Sousa, Fonseca & Coelho, 2004; Sousa, Silva, Maia & Coelho, 2008).

Esta doença apresenta uma penetrância incompleta. Certas famílias, nomeadamente as que manifestam os primeiros sinais muito cedo, apresentam uma penetrância da doença que se aproxima dos 100% (logo, a manifestação dos sintomas é quase total); noutras, pode-se verificar casos isolados de pessoas portadoras da mutação que, mesmo em idades avançadas, não manifestam a doença (Coelho, 1996), razão pela qual haja casos com os sintomas a aparecerem muito cedo e outros com os indivíduos a terem uma idade avançada sem terem ainda nenhum sintoma a manifestar-se.

Manifestação clínica

A mutação genética presente na PAF leva à produção de uma proteína amiloide, imunologicamente relacionada com a transtiretina (TTR, uma proteína formalmente conhecida por prealbumina) que é anormalmente degradada, armazenada e precipitada nos tecidos como substância amiloide (Saraiva, 1986). Esta anormal TTR - ou para simplificar, esta anormal substância amiloide - que se deposita nos tecidos dos troncos nervosos e que provoca a lesão dos nervos periféricos, vai-se depositando nos tecidos de vários órgãos, levando, estes doentes, a sofrer limitações progressivas que se vão traduzindo em perturbações digestivas, cardíacas, genito-urinárias, dermatológicas, motoras e sensitivas dos membros (Lopes, 1996), conduzindo-os a um estado de caquexia que se colmatará na morte (Lopes, 1998).

A PAF é, pois, uma neuropatia motora e autonómica - ambos os sistemas nervosos simpático e parassimpático estão frequentemente envolvidos - que interfere desde muito cedo com a qualidade de vida das pessoas (Coelho, 1996).

Estes doentes vão manifestando progressivamente: emagrecimento acentuado; perda da sensibilidade, ocasionando feridas e queimaduras indolores; perda da força muscular com incapacidade motora e sensitiva dos membros, traduzindo-se na dificuldade da marcha; alterações tróficas da pele; desmaios; vômitos e diarreias sem controle dos esfíncteres; incontinência urinária; impotência sexual; entre outros sintomas (Coelho, 1996; Lopes, 1996).

Não se conhecem diferenças significativas na sua manifestação, entre homens e mulheres (Sequeiros, 1986).

Esta doença, das três aqui mencionadas e que irão ser estudadas, é a única que oferece tratamento, embora também não tenha cura.

A partir de 1990 o transplante hepático passou a ser uma resposta terapêutica possível para determinados doentes com PAF, quando dois doentes suecos foram transplantados com sucesso (Holmgren, Steen, Ekstedt, Groth, Ericzon, Eriksson, Andersen *et al.*, 1991). Após o transplante a proteína mutante deixou de ser produzida, ficando assim a evolução da doença estagnada (Holmegren *et al.*, 1991).

A partir de 2010 foram iniciados ensaios clínicos com um novo fármaco em doentes com PAF cujo sucesso foi animador, uma vez que 60% dos casos, ao fim de 18 meses de medicação não apresentavam progressão da sintomatologia ou então essa progressão era muito lenta (Coelho, Maia, Martins da Silva, Waddington, Planté-Bordeneuve, Lozeron, Suhr, Camplistol, Conceição, Schmidt, Trigo, Kelly, Labaudinière, Chan, Packman, Wilson & Grogan, 2012). Este novo medicamento hoje em dia é considerado uma alternativa ao transplante hepático para alguns doentes com PAF, assim estejam numa fase mais precoce da doença (Coelho *et al.*, 2012)

Teste Preditivo

A PAF (tipo 1) foi uma das primeiras doenças autossómicas dominantes em que se conheceu o erro bioquímico e genético (Coelho, 1996). A natureza química da proteína amiloide presente nos doentes de PAF - ou seja, a TTR anormal que se armazena nos tecidos - foi identificada por Costa e colaboradores em 1978 (Saraiva, 1986). Outras equipas de investigadores, um pouco por todo do mundo, verificaram que os pacientes de PAF apresentavam também a tal proteína anormal nos seus tecidos (Saraiva, 1986). Desde há alguns anos, concretamente desde 1984, tornou-se possível o diagnóstico pré-sintomático desta doença a partir de um método laboratorial direto de análise sanguínea, em que a proteína anormal era detetada e, consequentemente, o estatuto de portador ou não portador do indivíduo que se sujeita ao teste genético (Coelho, 1996; Lopes, 1996).

Desde 1999, no Centro de genética Preditiva e Preventiva do IBMC, tornou-se possível o teste genético molecular inserido num programa multidisciplinar nacional

de testes pré-sintomáticos de doenças de início tardio (iniciado em 1995 com a DMJ baseado na experiência internacional com a DH) (Sequeiros, Pinto-Basto, Rocha, Lêdo, Leite, Rolim, Branco, Albuquerque, Paneque, Marta, Barbot, Leal-Loureiro, Lopes & Fleming, 2006).

O CONTRIBUTO DA PSICOLOGIA NO CONTEXTO DOS TESTES PRÉ-SINTOMÁTICOS

A identificação dos genes mutantes responsáveis por algumas doenças genéticas de manifestação tardia, deu origem a serviços especializados para a realização de testes genéticos capazes de informarem os indivíduos em risco (porque descendentes diretos de alguém com a respetiva doença), e com vontade de saber, sobre o seu estatuto de portador (ou não). Mas esta é das tais situações em que o resultado positivo do teste pouco ou nada pode ajudar no sentido da prevenção da doença ou da forma de a evitar.

Estes indivíduos quando decidem fazer um teste genético – é uma decisão livre e apenas possível de por em prática atingida a maioridade – viveram, na sua maioria, anos de incerteza sobre se carregavam ou não o mesmo “mal” de alguns dos seus familiares mais diretos.

Os testes genéticos preditivos ou pré-sintomáticos predizem com alguma precisão a possibilidade (nalguns caso, alta) de, no futuro, o indivíduo poder revelar sintomas de determinada doença genética. São um fenómeno recente na prática da medicina, mais propriamente da medicina preventiva e muito utilizados na área das doenças neurodegenerativas com cada vez mais testes de DNA para identificação das respetivas mutações genéticas (Evans, Skrzynia & Burke, 2001).

Os primeiros testes pré-sintomáticos (TPS) datam dos anos 80 do século passado e realizaram-se para a DH (Hayden, Robbins, Allard, Haines, Fox, Wasmuth, Fahy & Bloch, 1988), predizendo que, num futuro mais ou menos longínquo, a pessoa iria começar a manifestar os primeiros sinais da doença. Ao contrário de qualquer diagnóstico imediato de determinada doença, a informação genética era pois, como nos dizia Lerman (1997), probabilística e incerta, não fornecendo, por exemplo, em que altura se manifestariam os primeiros sintomas.

Assim, os TPS são realizados a indivíduos assintomáticos com elevado risco para uma doença genética e permitem identificar a elevada probabilidade do aparecimento de uma doença degenerativa grave, e por vezes sem cura, vários anos antes da eclosão dos primeiros sintomas.

Podem existir enormes benefícios e riscos associados a testes desta natureza, nem sempre percebidos e vivenciados da mesma forma pelas pessoas que aceitam realizá-los e pelos próprios profissionais de saúde que prestam estes serviços. As consequências tanto a curto, como a médio e longo prazo, podem ser graves uma vez conhecido o resultado do TPS.

A identificação progressiva de um maior número de doenças genéticas e respetivos testes foram-se tornando parte integrante dos cuidados médicos (Lerman, 1997). Era necessário então, uma área cujo objetivo fosse primordialmente o interesse sobre a natureza do contacto com o indivíduo em risco e a resolução de problemas relacionados com a doença genética em causa - essa área da genética clínica é o aconselhamento genético (AG). Este termo foi utilizado pela primeira vez por um geneticista americano, em 1947, ao tentar descrever o complexo processo de fornecimento de informação genética mas baseado numa abordagem de apoio e suporte clínico (Reed, 1955).

As consultas de aconselhamento genético devem informar os indivíduos em risco de uma doença hereditária sobre as suas consequências, da probabilidade de a desenvolverem ou transmitirem à descendência e sobre as formas de como isso pode ser prevenido, evitado ou melhorado (Harper, 1993). Deve estar também incluído, no AG, o apoio psicológico aos indivíduos (Bennett-Jones, 1998). O AG convive de perto com as limitações e incertezas que a própria medicina por vezes apresenta, e com as respostas psicológicas e emocionais dos indivíduos à sua situação. As pessoas que recorrem a consultas de AG, muitas vezes já trazem informações acerca da doença para a qual farão o teste (informações muitas vezes repletas de conotações profanas, outras vezes, fidedignas e transmitidas pelo seu médico) e/ou até já conviveram de perto com ela, através de um familiar próximo.

Devido ao envolvimento, sempre presente, de outros membros da família - porque são doenças que atravessam gerações e porque existe a preocupação no ar de

saberem o resultado do teste desse familiar -, o trabalho e apoio que se presta ao indivíduo devem incluir os seus familiares mais próximos (Tavares, 1996).

O AG pode contemplar, então: uma recolha da história da doença dessa família (recorrendo ao auxílio do genograma); conhecer o contexto social e cultural da família; ouvir as dúvidas e ansiedades trazidas (do paciente e dos familiares); dar informação detalhada sobre as questões hereditárias da doença e sensibilizar para a importância em partilhar essa informação com a família alargada mas em risco; informar acerca das questões ligadas à reprodução; informar sobre a existência do teste preditivo (se existente para a doença em causa); dar espaço e tempo para reflexão sobre as opções disponíveis; e, fornecer o suporte emocional através de uma avaliação e apoio psicológicos efetuados por técnicos especializados (Bennett-Jones, 1998).

Para a Sociedade Americana de Genética Humana, o aconselhamento genético foi definido como «um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência, de uma doença genética numa família» (citado por Bennett-Jones, 1998). Segundo a mesma Associação, este processo envolve os seguintes objetivos: 1) ajudar o indivíduo (ou família) na compreensão das questões médicas como, diagnóstico, provável desenrolar da doença e formas disponíveis de lidar com ela; 2) explicar de que forma a hereditariedade contribui para a manifestação da doença e o risco de recorrência para os familiares; 3) ajudar na opção mais apropriada sobre a forma como se irá desenvolver o processo, segundo as características do indivíduo (grau de risco para a doença) e os objetivos da própria família; 4) auxiliar da melhor maneira possível na adaptação à doença (citado por Bennett-Jones, 1998).

Durante alguns anos, o AG visava apenas o fornecimento de informação, de uma forma objetiva, impessoal e distante. Pouco, ou nenhum apoio era fornecido ao sujeito. Era um serviço voltado para a educação do utente para questões relacionadas com a sua problemática - com rigor, era mais “informação genética” do que “aconselhamento genético”.

Os primeiros serviços de genética para fins médicos abriram nos anos 40 do século XX. Nos Estados Unidos foi a Clínica Hereditária da Universidade de Michigan, em 1940, seguida pelo Dight Institute, em 1941. Na Europa, parece que o “Hospital for

Sick Children” de Londres, foi o primeiro serviço a abrir, em 1946 (Kevles, 1995), embora determinados autores refiram que a primeira experiência em AG aconteceu na Dinamarca (Krush & Evans, 1984). Durante esses primeiros anos, os serviços prestados por essas clínicas eram apelidados de “genetic hygiene services” ou “genetic advisory clinic” (assim foi chamado o departamento no Hospital for Sick Children). O termo “aconselhamento genético” (*genetic counseling*) deve-se a Sheldon Reed - diretor do Dight Institute de 1947 a 1977 - que, quando iniciou as suas funções nessa instituição, não concordava com o termo utilizado até então (Kevles, 1995; Zagalo Cardoso, 1995). Neste período, estes serviços estavam apenas vocacionados para darem informação sobre o risco de recorrência (ou ocorrência) de determinadas doenças genéticas.

A informação genética refere-se às informações acerca da doença, das suas repercussões, da forma como é transmitida, da natureza do seu teste genético, que são fornecidas ao indivíduo que acorre aos serviços de AG. Hoje em dia, o fornecimento de informação, representa apenas uma das fases do AG.

Os avanços da genética molecular e a descoberta do código genético contribuíram para que os testes genéticos se tornassem progressivamente mais minuciosos, menos falíveis e em maior número e, concomitantemente, o AG foi assumindo um papel cada vez mais relevante, sendo a sua técnica progressivamente adequada à crescente complexidade dos tipos de testes efetuados e consequentes repercussões dos resultados nos indivíduos em risco.

O aparecimento e evolução do conceito e prática do AG vêm na sequência da evolução da própria genética humana. Walker (1997) referia a existência de quatro modelos de intervenção do aconselhamento genético: 1) modelo eugénico; 2) modelo médico/preventivo; 3) modelo da tomada de decisão; 4) modelo do AG psicoterapêutico. Apesar de, ainda hoje, qualquer uma destas quatro formas de intervenção poderem ser postas em prática, cronologicamente, o seu aparecimento aconteceu segundo a sequência enumerada pela autora, ou seja, os primeiros serviços de aconselhamento baseavam-se essencialmente nas ideologias eugénicas que se refletiam nas suas funções. A evolução da prática do AG aparece também ligada à própria evolução do pensamento médico que, aos poucos, enfatizava uma intervenção preventiva das doenças em detrimento de um modelo curativo. Com a evolução da relação médico-doente, em que o médico começava a assumir uma

atitude menos paternalista, dando mais responsabilidade aos pacientes na tomada de decisões, o AG começou a centralizar-se mais na ajuda ao utente, através do fornecimento de uma informação exaustiva sobre a sua problemática, no sentido deste poder tomar a decisão mais adequada.

Todos estes três primeiros modelos enfatizam o fornecimento da informação genética, estão direcionados para os factos. Segundo a mesma autora, progressivamente, os técnicos apercebiam-se que, mais importante que a informação fornecida e a tomada de decisão acerca do futuro era a relação estabelecida com essas pessoas e as suas capacidades em lidar com a situação presente. E com isso, um outro modelo de intervenção emergia, mais preocupado com as questões psicológicas inerentes à situação do teste genético - o modelo psicoterapêutico.

Zagalo-Cardoso (1995) apresentava três paradigmas dominantes na prática do AG que resumem a sua evolução até ao seu conceito atual mais abrangente: (1) paradigma eugénico, relacionado com a evolução do movimento eugénico, durante as primeiras décadas do século XX; (2) paradigma médico-preventivo, visão mais próxima das preocupações e orientações do pensamento médico, decorrente da instalação dos serviços de genética nos grandes centros hospitalares; este período coincide com a alteração do termo *genetic hygiene* para *genetic counseling* e, nos meados dos anos 40 do século passado, assiste-se também à fundação da primeira sociedade de genética humana, American Society of Human Genetics - historicamente, atribui-se o aparecimento do AG a partir deste período (Zagalo Cardoso, 1995; Walker, 1997) -; na sequência das mudanças do pensamento médico, a prática do AG passou a dar maior ênfase à prevenção das doenças genéticas; podemos dizer que, os modelos de intervenção enumerados por Walker (1997) - modelo médico e preventivo e modelo de tomada de decisão -, se enquadram neste paradigma; finalmente, (3) paradigma psicológico, mais recente e que se aproxima do modelo psicoterapêutico referido por Walker (1997), surge na sequência de várias questões levantadas pelos *conselheiros genéticos* na sua prática clínica com os consulentes: começaram a verificar as suas limitações no que concerne aos problemas humanos de elevada carga emocional que a doença genética acarreta e a forma como ajudar essas pessoas a lidarem com essa situação.

A importância dos aspectos psicológicos do AG deve-se ao psiquiatra alemão Franz Josef Kallmann, que publicou, nos princípios dos anos 50, o artigo "*Psychiatric Aspects of Genetic Counseling*". A sua publicação pode ser considerada como a representação do primeiro momento da constituição do paradigma psicológico do AG (Zagalo Cardoso, 1995), contudo, a sua implementação foi gradual e é mais recente do que a data desse artigo.

Kessler (1979) conseguiu traduzir muito bem esta nova ótica de conceitualização do AG, ao referir que este é inerente ao comportamento humano e ao funcionamento psicológico, uma vez que os processos básicos em que se fundamenta - comunicação e tomada de decisão - são de natureza psicológica. O AG, segundo este autor, lida «com as ações humanas, atitudes, comportamentos, crenças, fantasias, valores e desejos, relativos à saúde, procriação e paternidade...».

Emery (1984), na sequência deste último paradigma, fala na existência de três dimensões do AG: (1) dimensão científica, que se debruça sobre os mecanismos genéticos e os riscos de recorrência de uma dada doença; (2) dimensão médica, preocupada com o diagnóstico e resolução da heterogeneidade genética (o autor considera este o primeiro passo no processo de aconselhamento); (3) dimensão psicológica, preocupada com a compreensão e avaliação dos efeitos psicológicos da doença genética.

A definição AG mais aceite por todas as comunidades científicas (datada de 1975 e elaborada pelo "*Ad Hoc Committee on Genetic Counseling*", da Sociedade Americana de Genética Humana - citado por Zagalo-Cardoso, 1995) passa a contemplar estas três dimensões. No essencial ela aponta, como principais tarefas do AG, (1) tornar compreensível os aspectos médicos inerentes à doença, ou seja, o seu diagnóstico, causa provável e formas disponíveis de tratamento; (2) esclarecer quanto às regras de hereditariedade e o grau de risco de ocorrência da doença para o indivíduo; (3) informar sobre as alternativas de lidar com o grau de risco; (4) ajudar de uma forma adequada aos objetivos de cada família e aos seus valores éticos, morais e religiosos; (5) facilitar uma adaptação mais eficaz à doença em questão. Esta definição ainda continua a ser uma referência atual, porém, foi-se assumindo cada vez mais a importância do processo de tomada de decisão de cada indivíduo e a ênfase passou a ser na necessidade de ajudar, de uma forma mais eficaz, nesse processo, fornecendo ao indivíduo em risco, condições para uma tomada de decisão

consciente, informada e bem preparada para um possível resultado do teste genético (assim fosse a decisão em realizá-lo). Biesecker & Peters (2001) apresentaram uma definição que retrata precisamente essa preocupação atual do AG, ao descrevê-lo como um processo dinâmico, psicoeducativo e centrado na informação genética, com o objetivo de ajudar o indivíduo a utilizar essa informação de uma forma eficaz e adequada à sua condição pessoal, de forma a minimizar o mau-estar psicológico e aumentar a sua capacidade de autocontrole da situação.

Resumindo, o processo de AG tem dado espaço cada vez mais às questões psicossociais. As pessoas que procuram os serviços fazem-no muitas vezes por iniciativa própria ou pressão familiar, mas também por aconselhamento médico (Vigne, 1998). Neste processo, é fornecida toda a informação pertinente sobre o estado de risco para determinada doença ou predisposição genética, recursos para realização de possível teste genético, consequências individuais, familiares e/ou laborais. Desta forma, o AG e a avaliação psicossocial devem anteceder e seguir a entrega dos resultados de um teste genético.

Como afirma Sequeiros (1996c), «o aconselhamento genético tem vindo a ter cada vez mais importância no acompanhamento dos doentes e suas famílias, particularmente quando não existe cura ou tratamento para a doença, sendo muitas vezes, a única alternativa em termos de prevenção da recorrência da doença numa família» e enumera três componentes principais em qualquer processo de AG (Sequeiros, 2001): (1) componente médica, de elaboração e confirmação do diagnóstico, incluindo a resolução da heterogeneidade genética ao nível molecular; (2) componente científica, referente aos mecanismos genéticos subjacentes ao tipo de hereditariedade e aos riscos de recorrência. Por exemplo, nas doenças autossómicas dominantes o risco de transmissão de um progenitor afetado para cada filho é de 50%; componente psicossocial que se refere aos aspetos da prevenção, reconhecimento e avaliação dos efeitos patológicos da carga emocional derivada da doença genética sobre cada indivíduo afetado e a sua família.

Esta terceira componente é a que se aproxima da área da psicologia; que tem adaptado os conhecimentos desta disciplina à realidade da genética clínica, mas também, que tem proporcionado à psicologia uma nova área de estudo/investigação e de intervenção. A inclusão de psicólogos nas equipas de AG, bem como o desenvolvimento da investigação psicológica dentro desta área da genética foi

surgindo à medida que o último paradigma de intervenção no AG ia ganhando protagonismo na abordagem clínica com os indivíduos em risco.

A Psicologia no Aconselhamento Genético (AG)

Na sequência, portanto, da evolução da prática do AG, as suas concepções atuais parecem continuar, todavia, na necessidade de ajudar os consulentes no processo de tomada de decisão e no ajustamento do seu comportamento a essas mesmas decisões. O que mudou, com a introdução dos novos paradigmas, foi a ênfase atribuída à pessoa do consulente, ou seja, conhecer o seu estado emocional, o seu grau de preparação para a tomada de decisão e avaliar, posteriormente, as consequências dessa mesma decisão (saber de que forma o resultado da intervenção médica se repercutiu na vida emocional do sujeito), dando uma perspetiva mais abrangente do processo de AG como um *continuum* que vai para além da fase de tomada de decisão do consulente.

Como vimos, para os indivíduos poderem tomar decisões de forma autónoma e informada, é necessário que lhes seja fornecida a possibilidade de se inteirarem das várias alternativas viáveis à sua “situação genética”, no sentido de poderem ponderar os prós (benefícios) e os contras (custos) da opção. Esta informação acerca das opções viáveis deve ser prestada com uma antecedência suficiente em relação ao momento da tomada de decisão, para que esta possa ser integrada psicologicamente (Zagalo Cardoso, 1995), quer estejamos perante situações de diagnóstico pré-natal (decisão de interromper ou não uma gravidez), ou de diagnóstico de determinada doença genética perante a sintomatologia apresentada, quer se trate de situações de testes pré-sintomáticos de determinadas doenças genéticas (decisão de realizar ou não o teste, decisão de deixar ou não de viver na incerteza de poder vir a ter a doença). Quer por opção do próprio indivíduo, quer por determinação dos técnicos, depois de todo o processo informativo inicial, o teste ou intervenção genética pode não se vir a efetuar. Nestas circunstâncias, há que considerar que nem sempre o AG pode conduzir ao teste genético, embora seja o mais usual (Bennett-Jones, 1998).

Para Zagalo Cardoso (1995), o processo de aconselhamento genético seguindo o paradigma psicológico - e que podemos considerar como uma forma de desenvolvermos a componente psicossocial considerada por Sequeiros (2001) como terceira dimensão do processo do AG -, contempla três funções essenciais: (1) informativa, (2) reajustativa e (3) motivacional.

A *função informativa* visa fornecer informação relevante para a tomada de decisões. Inclui aspetos relativos à doença em causa (i.e., aspetos genéticos; aspetos médicos de diagnóstico, prognóstico e possibilidade de tratamento, bem como o grau de gravidade da doença, idade de início, presença ou não de dor crónica, psicopatologia, desfiguração física; aspetos familiares, sociais e financeiros, etc.) e às alternativas viáveis, a existirem, que devem ser avaliadas e discutidas. Deste modo, esta função assenta na transmissão de informação, mas também na possibilidade da sua interpretação e discussão. Ela é tanto mais eficaz quanto mais específica (ou personalizada) poderá ser a compreensão da transmissão da informação direcionada para as condições de vida e situações particulares dos consulentes (Antley *et al.*, 1984, citado por Zagalo Cardoso, 1995).

A *função reajustativa* implica a facilitação na adaptação psicológica do consulente a todo o processo de tomada de decisão e suas consequências.

Finalmente, a *função motivacional* visa, segundo este autor, procurar envolver o indivíduo em todo o processo, com vista à promoção de uma tomada de decisão autónoma.

Dada esta evolução para uma visão mais abrangente do objetivo do AG – ou seja, à medida que os seus princípios e técnicas se diferenciavam no sentido da emergência do paradigma psicológico - e tendo em conta a variabilidade dos problemas que este levanta, implicados na própria problemática de cada indivíduo, tornava-se, assim, cada vez mais importante que a sua prática se realizasse por equipas interdisciplinares em vez de por apenas um técnico, de forma a dar-se o apoio necessário em todas as áreas consideradas relevantes.

Neste sentido, Rainer em 1983 (citado por Zagalo-Cardoso, 1995), referia-se à integração da psicologia numa equipa interdisciplinar de AG, considerando que «O aconselhamento genético pode representar uma psicoterapia de curta duração baseada na compreensão psicológica e conduzida de acordo com técnicas

estabelecidas da entrevista psicológica (...) para diagnosticar perturbações emocionais, conhecer as distinções nosológicas e formas atípicas de um mesmo síndrome, compreender o impacto que, dependendo do grau de maturidade, da culpabilização e conflitos, dos mecanismos de defesa e das forças e fraquezas do ego, o conhecimento e a descoberta têm no indivíduo ou num casal» (p.149). Não é nossa intenção aceitar esta analogia como irrefutavelmente verdadeira, obviamente que ela merece algumas reticências, parece-nos fácil, porém, entender a existência de um espaço dentro desta área da genética a ser preenchido pela psicologia.

Com efeito, e à laia de resumo, podemos dizer que a prática do AG atualmente está inserida no paradigma psicológico. Na sequência do que Emery (1984) propôs, ela visa a abordagem das três dimensões (1) científica, (2) médica e (3) psicológica ou Sequeiros (2001) que refere igualmente três dimensões, lembrando, (1) médica, (2) científica e a (3) psicossocial.

Esta terceira dimensão pode ser, portanto, assegurada pela psicologia de forma a avaliar o estado mental e emocional dos indivíduos ao longo de todo o processo (antes, durante e depois da intervenção e/ou tomada de decisão, qualquer que ela seja).

Todavia, o trabalho do psicólogo pode não se limitar a uma abordagem inicial de avaliação do estado emocional/intelectual do indivíduo com vista a verificar se está apto para iniciar o processo, cessando, a partir daí a sua intervenção. Como referido por Zagalo-Cardoso (1995), os profissionais de psicologia podem ser igualmente os orientadores das sessões ulteriores de AG visando a facilitação da tomada de decisão ou, acrescentaríamos nós, percebendo e ajudando nas consequências decorrentes dessa decisão. Isto porque, qualquer que seja o tipo de intervenção que objetiva o indivíduo no processo de aconselhamento – diagnóstico pré-natal (DPN) de mal-formação do feto ou de determinada doença genética e concomitante decisão de interrupção ou não da gravidez; realização de um teste diagnóstico de portador de um gene de determinada doença genética – implica uma intervenção contínua ao longo de várias semanas, meses ou anos.

Zagalo-Cardoso (1995) referia ainda outras tarefas que podem ser desempenhadas pelo psicólogo integrado numa equipa interdisciplinar de AG: 1) o fornecimento de apoio psicológico aos consulentes – não basta a avaliação psicológica, é necessário

um apoio/acompanhamento paralelo – e, quando pertinente, o encaminhamento para serviços de saúde mental; 2) a adoção de um papel de “consultor de psicologia” da equipa interdisciplinar com o intuito de orientar e organizar a prestação de serviços dos outros técnicos, contribuindo para a formação e melhoria das competências de todos; 3) por fim, o autor refere, baseando-se em Fraser (1974), a possibilidade de avaliar os consulentes durante um período de *follow-up* com o duplo objetivo de investigar os resultados e consequências do aconselhamento e melhorar e/ou redefinir a eficiência de todo o processo e prática do aconselhamento, o que permite manter a equipa informada sobre os resultados e as consequências da sua própria prática.

Emery, já em 1984, conseguiu resumir um pouco o lugar da psicologia na prática do AG quando referiu que este último tem que obedecer fundamentalmente a duas regras básicas: a) o fornecimento da informação necessária e completa acerca da doença e do processo do teste genético e b) o levantamento (domínio) dos aspetos psicológicos implicados (Emery, 1984). Assim, a psicologia como disciplina encontrou o seu campo de ação, não só na prática da segunda regra básica (que foi o que desenvolvemos mais nas linhas anteriores) e que continua claramente uma área da investigação em crescimento para esta disciplina, mas também contribuindo para uma melhor aplicação da primeira regra básica, fornecendo alguns dos seus conhecimentos às outras disciplinas com o intuito de ajudar a incrementar as competências de comunicação do técnico, de forma a melhorar a natureza da relação estabelecida com o consulente, bem como aspetos facilitadores da relação (como por exemplo: as consultas realizarem-se sempre com o mesmo técnico em consultórios onde a atmosfera seja calma e relaxante, a posição dos intervenientes não estar separada pela barreira de uma secretária e as cadeiras não estarem colocadas frente a frente, as consultas serem efetuadas sem pressa, a maior utilização de questões abertas em detrimento das questões fechadas) (Parry, 1984 *in* Emery, 1984).

Por esta razão, à medida que os programas protocolares de acesso à realização do TPS se iam impondo nos serviços de genética emergentes, foi crescendo igualmente a necessidade de uma abordagem multidisciplinar onde os aspetos psicossociais implicados não foram descurados. Tornou-se relevante estudar as

condições, alternativas ou consequências emocionais e psicossociais que este tipo de abordagem acarretava para os indivíduos que decidiam realizar o TPS.

Os protocolos de testes pré-sintomáticos e o papel da psicologia

Nestas últimas duas décadas, o programa protocolar de consultas para o TPS da DH serviu de paradigma para outros protocolos de TPS de outras doenças neurodegenerativas de início (Wiggins, 1992; Hawkins, Ho & Hayden, 2011), possibilitando aos indivíduos em risco de desenvolver uma doença hereditária, conhecerem o seu estatuto genético e, assim, ficarem informados se, no futuro, manifestariam a respetiva doença. Daí que, nestas circunstâncias, estejamos perante uma situação que diz mais respeito a um estado de saúde futuro do indivíduo do que atual (Evers-Kiebooms, Welkenhuyesen, Claes, Decruyenaere & Denayer, 2000).

Esses protocolos, não só davam importância aos procedimentos técnicos e médicos, mas também às questões éticas, psicológicas e sociais de forma a integrar uma multidisciplinaridade na abordagem de cada utente/pessoa em risco que decidisse acorrer a esses serviços para conhecer o seu estatuto genético (Benjamin, Adam, Wiggins, Theilmann, Copley, Bloch. *et al.*, 1994).

Em 1994 o “World Federation of Neurology Working Group on Huntington’s disease and International Huntington’s Association” (IHA, 1994) publica o primeiro guião que contemplava os pontos essenciais a respeitar nos protocolos de TPS, primeiro para a HD, mas posteriormente adaptados a outras doenças de início tardio: (1) a decisão de realização do TPS ser voluntária e não resultado de alguma atitude coerciva por parte de algum técnico de saúde; sem qualquer tipo de coerção; (2) antes da realização do TPS, apresentar e solicitar o consentimento informado; (3) a pessoa em risco que decide fazer o TPS deve ter acesso a um aconselhamento genético de eficaz e de alta qualidade; (4) o teste genético deve ser realizado num serviço de genética reconhecido e com técnicos especializados para o efeito. Para além disso, apresentava recomendações mais específicas acerca da informação fornecida, desde o momento pré-teste genético que contempla informações sobre o seu procedimento, alternativas e consequências, até ao período pós-teste com sessões

de esclarecimento e apoio. Estas diretrizes, incluídas em serviços de equipas multidisciplinares que incluíam a figura do médico geneticista, do aconselhador genético e do psicólogo, foram sendo adaptadas a vários protocolos de TPS para outras doenças neurodegenerativas para além da DH e para doenças não-neurodegenerativas como alguns cancros hereditários (Skirton, Goldsmith, Jackson & Tibben, 2013). Em 2012, um projeto europeu constituído por uma comissão de vários profissionais de genética representando vários países, comprometeu-se em criar um conjunto de diretrizes europeias com vista à normalização da intervenção dos profissionais de saúde nos protocolos de TPS de doenças autossómicas dominantes de início tardio (Skirton *et al.*, 2013).

O apoio e respeito pela decisão autónoma da pessoa em risco de uma doença genética fazer ou não o TPS, estão presentes desde a primeira abordagem, deixando a cada um a decisão (informada) de aceitar ou não a realização do teste. Vários estudos interessaram-se em perceber quais os fatores psicológicos implicados nas tomadas de decisão desses indivíduos em risco, uma vez que, uma grande percentagem, mesmo depois de informada sobre o fator hereditário de determinada doença familiar, continuava a preferir não realizar o TPS e conhecer a sua condição genética para essa doença (Meissen & Berchek, 1987; Evers-Kiebooms, Swerts, Cassiman & Van den Berghe, 1989; Meissen, Mastromauro, Kiely, McNamara & Myers, 1991; Lima, Kay, Vasconcelos, Mota-Vieira, Gonzalez, Peixoto, Abade, MacLeod, Graça & Santos, 2001). Em 2007, menos de 4% dos indivíduos em risco, em países como Alemanha ou Suécia, aceitavam realizar o TPS mesmo depois de serem bem informados sobre a disponibilidade e consequências do mesmo; o número era superior na Holanda que apresentava 24% (Tibben, 2007). A baixa percentagem de pessoas em risco que aceitavam a realização efetiva do TPS indicava um mecanismo de autosseleção que conduzia à realização do mesmo (Tibben, 2007) corroborando aquilo que estudos anteriores também referiam (Codori, Hanson & Brandt, 1994; Kessler, 1994; Decruyenaere, Evers-Kiebooms, Boogaerts, Cassiman, Cloostermans, Demyttenaere, Dom, Fryns & Van den Berghe, 1995). As razões mais comuns apresentadas na literatura pelas quais as pessoas acabariam por aceitar realizar o TPS passavam pelo alívio da incerteza (acerca do seu estatuto genético), o planejar ter filhos e a experiência prévia com familiares doentes (DudokdeWit, Tibben, Frets, Meijers-Heijboer, Devilee, Klijn *et al.*, 1997;

McAllister, 1999). Mais recentemente, Leite (2006) referia, a partir de uma amostra de sujeitos portugueses em risco para as doenças DH, DMJ e PAF que o “planeamento familiar” era a variável que melhor predizia a aceitação da realização do TPS.

Vários estudos foram demonstrando que as pessoas que aceitavam realizar o TPS seriam as que se consternavam menos com as possíveis reações emocionais consequentes e apresentariam uma visão menos pessimista em relação ao seu futuro (Codori & Brandt, 1994; Codori, Hanson & Brandt, 1994; Lerman, Croyle, Tercyak & Hamann, 2002; Tibben, 2007).

Zagalo-Cardoso & Rolim (2005) num artigo de revisão sobre os aspetos psicossociais dos TPS, apresentam alguns fatores determinantes na autosseleção dos sujeitos que aceitam realizar este tipo de testes: o seu grau de otimismo, o investimento emocional atribuído ao TPS, o grau de controle percebido em relação à própria doença, a existência de mecanismos de *coping* e a clarificação quanto à relação custo-benefício decorrente da realização do TPS para as suas vidas.

Impacto psicológico dos testes pré-sintomáticos nas doenças neurológicas de início tardio

O dia em que a pessoa comparece à comunicação do resultado do teste pode ser encarado como um marco no percurso de sua vida. O dia em que marca o *antes* e o *depois*. O dia em que termina a incerteza acerca do seu estatuto genético e que pode dar espaço à emergência de uma certeza insustentável (ou não...) – poder ser portador. A partir daí, o presente e o futuro ficam com um novo dado que o passado não detinha. Este marco transporta uma mudança, mais ou menos imediata, mais ou menos evidente.

Esta mudança, no caso dos portadores, está patente, por exemplo, na forma como traduzem o resultado. Muitos consulentes, após saberem que são portadores do gene mutante, passam logo a assumir a sua presença com o pragmatismo da frase: «Eu tenho a doença» - o perverso da situação é que, de facto ainda não têm a doença (estão tão *saudáveis* como antes de fazerem o teste) e o gene identificado já está presente muito antes até de terem nascido!

Apesar deste lado perverso, não podemos negar a importância dos TPS. Porém, deve-se questionar a sua natureza, conhecer o seu impacto na vida emocional de quem o realiza: será legítimo um *diagnóstico* de uma doença que, na altura do teste, é apenas uma miragem, mas que o seu resultado pode alterar todo um estilo de vida futuro? Como irá “ser” essa pessoa após o resultado? Irá aproveitar da mesma maneira as oportunidades da vida? Irá ser mais prudente ou menos segura das suas capacidades? Como irá ela utilizar, no futuro, a informação genética que passa a conhecer?

Os estudos sobre o impacto psicológico decorrente da realização de um TPS e concomitante conhecimento do seu resultado preocupam-se em dar resposta a estas questões, procurando igualmente perceber os reais benefícios deste tipo de testes para a população em risco. Até porque as pessoas em risco de terem uma doença genética apresentam, regra geral, um alto grau de sobrecarga emocional decorrente do elevado sentimento de incerteza relativo ao desconhecimento do seu estatuto genético (Zagalo-Cardoso *et al.*, 2005). Mas essa sobrecarga não se confina apenas ao foro emocional, existe igualmente a sobrecarga familiar e económica que pode atravessar as várias gerações de uma mesma família e que antecede a possível doença da pessoa em risco (Sequeiros, 1998). Geralmente, a doença é vivenciada pela pessoa desde cedo, mesmo antes, muitas vezes, de ter consciência da sua condição de pessoa em risco e, claro, de se ver, ela própria, com sintomas da doença (no caso de ser portadora do gene mutante). Fleming & Lopes (2000) tentaram descrever as etapas de consciencialização da doença para maior parte dos indivíduos em risco de ter uma doença genética: (1) muitos deles apercebem-se da existência da doença ainda na sua infância devido à presença de familiares doentes; (2) mais tarde, na fase da adolescência há um crescendo de consciencialização sobre a doença, começando a conhecer os seus principais sintomas e dificuldades/limitações relacionadas e a perceber o seu carácter hereditário; (3) finalmente, há a interiorização da sua condição de pessoa em risco de, também ela, poder vir a manifestar a doença e, é nesta fase, que pode querer informar-se sobre a possibilidade de ser portador ou não do gene mutante. Esta necessidade de saber essa informação está muitas vezes associada, portanto, à situação de incerteza que pode ser muito perturbadora, mas também a uma

necessidade de planejar o futuro, nomeadamente, no que respeita ao planeamento familiar.

Desde os primeiros TPS realizados para a DH que se tentou ir conhecendo as suas consequências psicossociais, incluindo nos protocolos de consultas baterias de testes de avaliação psicológica, antes e após a realização do TPS e consequente resultado, com o objetivo de averiguar possíveis alterações psicoafectivas e emocionais. Havia a convicção que o resultado positivo no teste genético provocaria graves consequências emocionais com risco de desenvolvimento de patologia psiquiátrica (Mattsson & Almqvist, 1991).

Wiggins, Whyte, Huggins, Adam, Theilmann, Bloch, Sheps, Schechter & Hayden (1992) descreveram alguns estudos desenvolvidos em meados da década de 80 do século XX elucidando que imediatamente após a comunicação do resultado positivo (prazo de poucos dias) se verificavam alterações emocionais nos sujeitos ao nível do seu bem estar geral, ou de sintomas depressivos, mas que se iam aproximando dos níveis iniciais avaliados antes do TPS, ao final de um ano. Com efeito, outros estudos também corroboravam esta evidência: se houvesse avaliação pós comunicação do resultado do TPS num prazo muito curto de dias (7-10 dias) encontravam-se níveis tradutores de perturbação psicológica nos sujeitos portadores (Brandt, Quaid & Folstein, 1989; Tibben, Duivenvoorden, Vegter-van der Vlis, Roos, & Verhage, 1994; Decruyenaere, Evers-Kiebooms, Boogaerts, Cassiman, Cloostermans, Demyttenaere, Dom, Fryns & Van den Berghe, 1996), mas à medida que o tempo avançava esses níveis desciam para valores semelhantes aos iniciais. Outro dado interessante que Wiggins *et al.* (1992) referiam é que, comparando indivíduos que souberam o resultado do TPS (negativo ou positivo) com aqueles que, por algum motivo, não souberam e continuaram na condição de incerteza acerca do seu estatuto genético, estes últimos apresentavam ao final de um ano valores mais altos de depressão. Esta situação poderia estar relacionada com o alívio da incerteza e possibilidade de planeamento do futuro que o conhecimento do resultado do TPS acarreta (independentemente de qual ele for) (Codori & Brandt, 1994).

Voltando à questão do impacto psicológico do resultado do TPS, comparando os sujeitos que receberam a informação de portadores com os que receberam a informação de não portadores, da leitura dos vários estudos ao longo dos anos –

sempre em maior número para a DH – verificou-se que do momento pré-teste para os momentos pós-teste - desde que não fossem momentos logo imediatamente a seguir à comunicação do resultado do TPS - os valores das variáveis psicológicas tradutoras de impacto negativo iam diminuindo ao longo do tempo para os dois grupos. As avaliações ao final de uma semana traduziam perturbação emocional nos sujeitos portadores, mas isso já não se verificava ao final de um mês (Tibben *et al.*, 1994; Decruyenaere *et al.* 1996; Tibben, Timman, Bannink & Duivenvoorden, 1997). Aos poucos o primeiro momento de avaliação psicológica após comunicação do resultado do TPS passou a ser considerado com um prazo de duas a três semanas, de forma a ser possível uma certa organização mental para o consulente; prazos inferiores a este poderiam ser insuficientes para uma mínima elaboração mental do resultado comunicado (Tibben *et al.*, 1994; Decruyenaere *et al.* 1996; Tibben *et al.*, 1997; Tibben, 2007).

Ao longo dos anos o que a literatura foi evidenciando é que, embora alguns verificassem uma alteração do estado emocional dos sujeitos decorrente da comunicação do resultado do TPS (maioritariamente para os portadores), isso ocorria num período curto de tempo (espaço de uma a três semana) (Decruyenaere *et al.* 1996) e eram alterações que nem sempre indicavam psicopatologia grave e raramente comportamentos de risco (suicídio ou tentativa de suicídio ou outros comportamentos disfuncionais que implicassem internamento psiquiátrico) nesses sujeitos (Almqvist, Bloch, Hayden, 1999).

Tendencialmente esta panorâmica foi revelando então que o impacto negativo decorrente da realização do TPS era reduzido ou inexistente (Brandt, Quaid & Folstein, 1989; Bloch, Fahy, Fox & Hayden, 1989; Wiggins, Whyte, Huggins, Adam, Theilmann, Bloch, Sheps, Schechter & Hayden, 1992; Decruyenaere *et al.*, 1996; Baum, Friedman & Zakowski, 1997; Tibben *et al.*, 1997; Codori, Slavney & Brandt 1997; DudokdeWit, Tibben, Duivenvoorden, Niermeijer & Passchier, 1998; Almqvist, Brinkman, Wiggins & Hayden, 2003; Codori, Slavney, Rosenblatt & Brandt, 2004; Fleming, Lêdo, Rocha & Sequeiros, 2004; Decruyenaere, Evers-Kiebooms, Cloostermans, Boogaerts, Demyttenaere, Dom & Fryns, 2004; Paneque, Prieto, Reynaldo, Cruz, Santos, Almaguer *et al.*, 2007a; Paneque, Lemos, Sousa, Velázquez, Fleming & Sequeiros, 2009). Expomos com mais detalhe alguns desses

estudos, nomeadamente aqueles que tentaram uma explicação para os seus resultados:

Tibben *et al.* (1997) verificaram que os indivíduos portadores de DH apresentavam inicialmente mecanismos defensivos como resposta inicial à comunicação do resultado do TPS através de reações de negação/evitamento. Explicavam que esta situação talvez justificasse a ausência de perturbação emocional nessas pessoas, levando-as aos poucos a adaptarem-se à sua condição genética. DudokdeWit *et al.* (1998) também observaram mecanismos de evitamento na amostra de um estudo que avaliava os níveis de stress dos sujeitos que realizavam o TPS para a DH e concluíram que os indivíduos que apresentavam valores de stress mais altos, eram os que, apesar disso, pareciam lidar mais ativamente com as implicações emocionais do teste genético, ao contrário dos que evidenciavam scores indicativos de pouco stress que se mostravam incapazes de enfrentar a realidade do resultado do teste genético, evitando-a.

Tibben *et al.* (1997), observaram uma sucessiva adaptação dos sujeitos à comunicação dos resultados do teste à medida que o tempo decorrente da comunicação do resultado do teste, avançava. Codori *et al.* (1997) também observaram uma sucessiva adaptação dos sujeitos à comunicação do resultado do TPS ao longo dos 12 meses seguintes.

Fleming *et al.* (2002) num estudo com a população portuguesa sobre o impacto psicológico do TPS para DMJ referiam não encontrar resultados indicadores de perturbação emocional – relativamente aos graus de depressão e ansiedade - nos sujeitos estudados, provocada pela comunicação dos resultados do TPS.

Outros estudos mais recentes continuaram a revelar esta aparente ausência de impacto psicológico negativo dos TPS para a vida emocional dos indivíduos que aceitam realizá-los (Lêdo, 2002; Almqvist *et al.*, 2003; Decruyenaere, Evers-Kiebooms, Cloostermans, Boogaerts, Demyttenaere, Dom, Fryns, 2003; Codori, Slavney, Rosenblatt & Brandt, 2004; Paneque *et al.*, 2007a; Paneque, Lemos, Escalona, Prieto, Reynaldo, Velázquez, Quevedo, Santos, Almaguer, Velázquez, Sousa, Fleming & Sequeiros, 2007b).

Baum, Friedman & Zakowski (1997) tentando explicar a ausência de graves repercussões na vida emocional dos sujeitos que realizavam o TPS, tanto no seu

estudo como noutros anteriores e contemporâneos publicados por outros autores (Brandt *et al.*, 1989; Wiggins *et al.*, 1992; Decruyenaere *et al.*, 1996; Tibben *et al.*, 1997; Codori *et al.*, 1997), sugeriam que o teste genético poderia afetar psicologicamente o indivíduo consoante a presença ou a ausência de alguns fatores fundamentais, como: (1) o resultado do teste; (2) as características da própria doença; (3) o grau de incerteza após o teste; e (4) fatores pessoais, como o suporte familiar e social, os graus de, otimismo, risco percebido, crenças acerca da doença e incapacidade.

Relativamente ao resultado do teste, embora, como vimos, muitos estudos revelassem algum impacto negativo imediato no grupo de portadores desvalorizando as repercussões psicológicas provocadas pelo resultado do teste genético quando precedido de aconselhamento genético e fornecido apoio psicológico adequado (Denayer, Welkenhuysen, Evers-Kiebooms, Cassiman & Van den Berghe, 1996; Tibben *et al.*, 1997; Fleming *et al.*, 2004), outros houve em que a presença/ausência de perturbação poderia estar presente tanto para os sujeitos que recebiam o resultado de portadores como para aqueles que ficavam a conhecer a sua condição de não portador do gene mutante, como é o caso da investigação desenvolvida por Huggins, Bloch, Wiggins, Adam, Suchowersky, Trew, Klimek *et al.* (1992). No mesmo ano, Chapman (1992) ao fazer ela própria a sua revisão da bibliografia disponível na época, considerou que a ausência de respostas catastróficas ao resultado de portador seria justificada pelas condições em que o teste pré-sintomático decorria: em contexto clínico que contemplava consultas de aconselhamento genético, avaliação psiquiátrica e psicológica antes da realização do teste e suporte psicológico e consultas de follow-up após a comunicação do resultado. Mais recentemente, Tibben (2007) concluiu que o fator resultado do TPS não seria o mais determinante no impacto psicológico do sujeito.

Quanto ao fator característica da doença para a qual o sujeito realiza o TPS, DudokdeWit, Tibben, Duivenvoorden, Niermeijer & Passchier (1998) confirmaram, de certo modo, a sua relevância ao descobrirem, após estudarem vários grupos de sujeitos evidenciando propensão para uma variedade de doenças possíveis de serem identificadas geneticamente numa fase ainda assintomática, que os indivíduos em risco que decidiam fazer o TPS para as doenças neurológicas autossómicas dominantes, apresentavam maiores índices de ansiedade e

depressão, do que os indivíduos em risco para outras doenças, tais como determinados tipos de cancro do seio ou do ovário; explicavam assim, que se após o resultado do TPS, era observada alguma perturbação emocional, geralmente, ela já estava presente antes da realização do teste genético, justificando assim a presença de valores tradutores de ansiedade/depressão tanto nos portadores como nos não portadores.

O grau de incerteza é um fator amplamente referido na literatura como sendo uma fonte de ansiedade muito grande para as pessoas em risco de terem uma doença genética e, a diminuição da dessa incerteza quanto à sua condição genética, uma das motivações para a realização do TPS (Fleming & Lopes, 2000; Rolim *et al.*, 2006; Tibben, 2007).

Quanto aos fatores pessoais, onde se incluem a natureza e/ou presença de suporte familiar e/ou social, e graus de, otimismo, risco percebido, crenças acerca da doença ou incapacidade, como atenuantes no possível impacto adverso provocado pela realização do TPS, existem vários estudos que foram corroborando estes aspetos enumerados por Baum *et al.* (1997). Vários estudos tentaram estudar não só as repercussões do resultado do TPS nos sujeitos que o realizam como também nos seus cônjuges (Evers-Kiebooms, Swerts, Cassiman & Van DenBerghe, 1989; Decruyenaere *et al.*, 1996; Decruyenaere *et al.*, 1997; Denayer *et al.* 1997; Decruyenaere, Evers-Kiebooms, Cloostermans, Boogaerts, Demyttenaere, Dom & Fryns, 2004; Richards & Williams, 2004; Timman, Roos, Maat-Kievit & Tibben, 2004) demonstrando que os sujeitos com relações mais estáveis e com alto grau de cumplicidade demonstram uma maior propensão para uma adaptação positiva ao resultado do TPS (Tibben, 2007); Licklederer, Wolff & Barth (2008) referiam a variável suporte social como preditora do grau de saúde mental do sujeito que realiza o TPS (independentemente do resultado obtido): um baixo suporte social percebido poderia predizer a presença de perturbação emocional posterior à comunicação do resultado do teste genético. Quanto às variáveis intrínsecas à personalidade da pessoa, Decruyenaere, Evers-Kiebooms, Cloostermans, Boogaerts, Demyttenaere, Dom & Fryns (2003) falam no conceito de *ego-strength* para explicar que os sujeitos em risco que à partida têm uma força do ego maior, seriam aqueles que, primeiro, aceitariam fazer o TPS e, segundo, após saberem o resultado (positivo ou negativo) os que teriam maior probabilidade de reagirem

adaptativa e funcionalmente à notícia. Em relação às crenças acerca da doença, regras de hereditariedade e de probabilidade de ter um resultado positivo no TPS, muitas são as crenças distorcidas que a pessoa em risco possui à partida, o que vem enfatizar a qualidade da informação fornecida nas consultas de AG de forma a colmatar estas falhas, tal como Tibben (2007) refere e que, recentemente, estiveram na base da atualização das diretrizes fundamentais a seguir nos protocolos de consultas de AG para toda a Europa (Skirton *et al.*, 2013).

Como já referido, um fator importante não mencionado por Baum *et al.* (1997), mas referido por outros autores e que merece bastante atenção na justificação dos resultados obtidos neste tipo de estudos sobre impacto psicológico dos TPS, é a questão da autosseleção dos sujeitos para a sua realização: pessoas em risco, psicologicamente melhor preparadas é que o fariam (Codori *et al.*, 1994; Rolim *et al.*, 2006; Paneque *et al.*, 2007; Tibben, 2007) e aquelas que, à partida, se sentissem menos preparadas para lidar com o resultado do TPS ou apresentassem maior predisposição para perturbações emocionais, seriam as que se autoexcluíam de realizar o TPS.

Ainda sobre o impacto psicológico decorrente do conhecimento do resultado do TPS e como resumo deste subcapítulo, interessa focalizarmo-nos sobre estudos (alguns deles mais recentes) que, produto de anos de prática nesta área, puderam continuar a estudar as repercussões dos TPS a médio e longo prazo (Tibben *et al.*, 1997; Codori *et al.*, 1997; Broadstock, Michie & Marteau, 2000; Meiser & Dunn, 2000; Duisterhof, Trijsburg, Niermeijer, Roos & Tibben, 2001; Decruyenaere *et al.*, 2003; Decruyenaere *et al.*, 2004; Timman *et al.*, 2004; Licklerderer *et al.*, 2008; Gargiulo, Lejeune, Tanguy, Lahlou-Laforet, Faudet, Cohen, Feingold & Durr A, 2009; Gonzalez, Gomes, Kazachkova, Bettencourt, Raposo, Taylor, MacLeod, Vasconcelos & Lima, 2012); fazer a referência destes estudos serve para resumir de alguma forma o que foi explanado até aqui, porque, como veremos, os resultados obtidos nos estudos de impacto psicológico a médio e a longo prazo não diferem muito dos estudos que apresentaram as suas conclusões e respetivas reflexões sobre o impacto psicológico a curto prazo.

As conclusões dos primeiros estudos publicados sobre impacto a médio prazo (Tibben *et al.*, 1997; Codori *et al.*, 1997) referiam basicamente que as reações ao resultado nos sujeitos portadores eram, nos primeiros seis meses, de

evitamento/negação, mas à medida que o tempo ia avançando, nos *follow-up* posteriores, os valores indicadores de algum impacto negativo tendiam a baixar e a voltar aos encontrados na fase pré-teste.

Posteriormente, estudos foram avaliando esse impacto alargando o período decorrente da comunicação dos resultados e o aproximar da idade considerada média para o eclodir dos primeiros sintomas. Descreveremos os mais recentes:

Como já mencionado, Decruyenaere *et al.* (2003) verificaram que ao fim de cinco anos os sujeitos voltavam a atingir scores tradutores de ausência de perturbação psicológica, independentemente do resultado do TPS; referem apenas que, os portadores apresentavam pensamentos e atitudes de evitamento em relação a assuntos associados à doença. Para justificarem estes achados, mencionam o conceito de *ego-strength* (força do ego) e grau de motivação inicial para a realização do TPS, como as situações que mais interfeririam com a forma como os sujeitos, independentemente do resultado genético que viessem a receber, iriam reagir psicologicamente após o TPS. A mesma autora corrobora um ano depois (Decruyenaere *et al.*, 2004), a ideia de ausência de impacto negativo ao fim de cinco anos de realização do TPS para a DH, afirmando igualmente que, para a maioria e independentemente do estatuto genético, não se verificou alterações negativas na qualidade da relação conjugal desses sujeitos, embora para os parceiros dos sujeitos portadores a sua visão sobre a qualidade da relação fosse menos favorável do que para os seus respetivos cônjuges portadores.

Timman *et al.* (2004) observaram que, embora a curto prazo houvesse um ligeiro impacto negativo decorrente do TPS, esses valores desciam nos dois/três anos posteriores à realização do teste (médio prazo) para voltarem a aumentar a longo prazo (a partir de sete anos de realização do TPS). Os autores associaram esta situação, ao aproximar da idade de início dos primeiros sintomas. Contudo, não eram valores muito preocupantes de impacto psicológico negativo. Nesse estudo longitudinal, estes autores depararam-se com um grande número de desistências dos sujeitos que deixaram de ir comparecendo às consultas de *follow-up*, e interessaram-se por perceber o perfil desses sujeitos (desistentes): verificaram que, independentemente do estatuto genético, representavam os que evidenciavam maior perturbação psicológica no momento pré-teste (anterior à realização do TPS), deixando a ideia, mais uma vez, de que, primeiro, a perturbação emocional

encontrada nos sujeitos nos momentos posteriores ao resultado genético talvez não dependesse do resultado, mas sim de uma condição psicológica prévia e, segundo, talvez os sujeitos menos perturbados fossem os que continuassem a participar nos sucessivos *follow-up* e aqueles mais perturbados (devido ao resultado do TPS ou por razões prévias a ele) eram os que desistiam, corroborando a ideia apresentada por Decruyenaere *et al.* (2003) de *ego-strength*.

Outro estudo que avaliou o impacto psicológico a longo prazo dos TPS, como já vimos, foi o desenvolvido por Lickleder *et al.* (2008), ao tentarem averiguar se o grau de saúde mental e qualidade de vida dos sujeitos dependeria do resultado do TPS. Estes autores preocuparam-se por estender o seu estudo ao grupo de sujeitos portadores que entretanto começaram a evidenciar sintomatologia. Perceberam então que o grupo de não portadores, bem como os portadores assintomáticos, apresentavam maior nível de saúde mental e qualidade de vida não havendo distinções significativas entre os dois; os portadores que evidenciavam sintomas eram os que apresentavam menor saúde mental e baixa qualidade de vida. Quiseram analisar quais as variáveis preditivas para o grau de saúde mental a longo prazo e o resultado do teste genético não apresentou relevância estatística; a que assumiu valor bastante significativo foi o grau de suporte social percebido, ou seja, aquelas pessoas que referiam ter um suporte social baixo no momento pré-teste e nos sucessivos follow-up, correspondiam às pessoas com menos nível de saúde mental; outras variáveis com valor preditivo foram: ausência de relação íntima, sexo (as mulheres com maior propensão para apresentarem maior perturbação psicológica), ser jovem, não ter filhos (fator preditivo para os sujeitos portadores).

Outro estudo que desvaloriza a importância do resultado do TPS para justificar o grau de perturbação emocional dos sujeitos, foi o desenvolvido por Gargiulo *et al.* (2009) em que verificaram que 58% dos sujeitos portadores de DH apresentavam depressão a médio/longo prazo, mas também que um grande número de não portadores, apresentava a mesma perturbação, concluindo que era necessário o acompanhamento psicológico dos sujeitos que realizavam o TPS, independentemente do seu estatuto genético.

Mais recentemente outro estudo sobre as consequências a médio prazo do TPS, mas para outra doença de início tardio, a DMJ, e desenvolvido em Portugal por Gonzalez *et al.* (2012) descreveu o grau de bem-estar psicológico e satisfação

familiar nos portadores ao final de cinco anos após realização do TPS, verificando que mais de metade da amostra não apresentava bem-estar psicológico mas apresentava satisfação familiar, talvez devido ao grau de suporte familiar percebido; de ressaltar que os autores alertam para o facto de, ao fim desse tempo, 50% da amostra já manifestar sintomas que, à semelhança do estudo de Lickleder *et al.* (2008), decidiram incluir no estudo e comparar com o grupo de portadores assintomáticos. Este aspeto - metade da amostra dizer respeito a portadores sintomáticos (doentes, portanto) - pode ser importante para justificar que, talvez os valores que encontraram tradutores de baixo bem-estar psicológico, se devesse à presença da sintomatologia da doença genética e não tanto às consequências do TPS.

O que se retira, então, de toda a pesquisa bibliográfica realizada quanto ao impacto psicológico dos testes pré-sintomáticos para doenças neurológicas de início tardio – literatura maioritariamente estrangeira e para a DH – é que (1) poderá haver um pequeno impacto psicológico negativo imediato à comunicação do resultado do TPS e mais visível nos portadores mas, com o tempo, para além de se diluírem as diferenças entre portadores e não portadores, os valores tradutores de perturbação emocional tendem a diminuir, atingindo níveis semelhantes aos encontrados nos sujeitos no momento pré-teste (portanto, antes de saberem o seu estatuto genético); (2) quando se verifica perturbação psicológica, muitas vezes esta está presente naqueles sujeitos que, no momento pré-teste, já revelavam alguma problemática; (3) a mesma tendência prevalece quando se alarga o período de estudo para médio (3-4 anos após o TPS) e longo prazo (7 a 10 anos após TPS); (4) quando, em estudos de impacto a médio e longo prazo, se verifica perturbação psicológica nos sujeitos estudados, esta está mais presente naqueles que, sendo portadores entretanto já se tornaram sintomáticos, ou seja, naqueles em que a doença genética é já uma realidade, do que nos que ainda são assintomáticos; (5) há um crescendo de sujeitos a desistirem dos *follow-up* à medida que o período decorrente da comunicação do resultado do TPS avança; (6) mais do que a variável resultado do TPS, outras assumem maior relevância e protagonismo na predição do estado emocional do sujeito que realiza o TPS: estado psicológico prévio ao TPS, grau de suporte familiar/social percebido, fatores pessoais (sexo, idade, estado civil), qualidade da relação conjugal ou existência de filhos. Estas conclusões parecem vir

reforçar a ideia da necessidade dos protocolos de AG e TPS, nas suas equipas multidisciplinares, enfatizarem a importância de uma exaustiva avaliação psicossocial prévia à realização do TPS, no sentido de identificar fatores precipitantes de perturbação emocional para um ajuste individualizado adaptado às idiossincrasias de cada sujeito, e não só na avaliação das consequências do resultado do TPS, tal como as diretrizes europeias enumeram (Skirton *et al.*, 2013).

ÂMBITO DA INVESTIGAÇÃO

Da vasta pesquisa bibliográfica efetuada acerca dos aspetos psicossociais dos testes pré-sintomáticos, nomeadamente, sobre as repercussões da sua realização e respetivo resultado, na vida emocional dos sujeitos, destacam-se, primeiro, os inúmeros trabalhos para a doença de Huntington em oposição com o baixo número de trabalhos publicados para outras doenças neurológicas, autossómicas dominantes de início tardio e, segundo, um historial de estudos longitudinais estrangeiros a contrastar com a escassa bibliografia na mesma área, para a população portuguesa.

Desde 1995 que foi implementado um programa organizado de consultas multidisciplinares para o teste pré-sintomático – com base na experiência estrangeira para a DH – inicialmente para a DMJ (Sequeiros, 1996c). A partir de 2000 e nas instalações do Centro de Genética Preditiva e Preventiva (CGPP) do Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC) alargou-se essa experiência a outras doenças neurológicas de início tardio (Sequeiros, Pinto-Basto, Rocha, Lêdo, Leite, Rolim, Branco *et al.*, 2006), nomeadamente para a PAF e para a DH.

Ao fim destes anos, tornava-se importante conhecermos a realidade portuguesa em relação ao estudo de impacto psicológico dos TPS destas doenças genéticas de início tardio; foram sendo publicados alguns estudos – poucos – sobre o impacto a curto prazo, isto é, ao longo de um ano (Lêdo, 2002; Fleming *et al.*, 2004; Paneque, 2008), mas nenhum que traduzisse o trabalho realizado nesta área ao longo de mais de uma década de TPS para estas doenças; sobre estudos de impacto psicológico a médio ou longo prazo, apenas está referenciado na literatura o trabalho desenvolvido por uma equipa dos Açores para a DMJ (Gonzalez *et al.*, 2012).

Pretendemos estudar as dimensões a avaliar para as três principais doenças contempladas no protocolo de teste preditivo e aconselhamento genético realizado no CGPP: DH, DMJ, e FAP. Tendo em atenção que, embora estas tenham muitos aspetos em comum, há outros que as distinguem claramente, lembrando: DH é a única que pode afetar também as funções cognitivas, podendo levar à demência; a PAF é, das três, a única em que é possível ser travada a sua evolução sintomatológica, há alguns anos através do transplante hepático e, mais recentemente, a partir da administração de um novo fármaco (Coelho *et al.*, 2012). Temos consciência, portanto, que no decorrer destes últimos dez anos, estes fatores que aproximavam estas três doenças, se foram modificando (as vivências sobre a doença, no que toca à realidade da PAF, tornaram-se talvez diferentes), pelo que, estes aspetos serão tomados em consideração aquando da interpretação dos resultados obtidos nesta investigação.

O estudo que nos propusemos desenvolver decorreu então, da vasta pesquisa bibliográfica que temos vindo a realizar nesta área (nomeadamente para a DH), a experiência acumulada no CGPP (IBMC), a falta de estudos nacionais efetuados para avaliar o impacto psicológico provocado pela comunicação dos resultados de um teste genético desta natureza e, sobretudo, do objetivo final de comparar os nossos achados com as investigações prévias (estrangeiras) e as possíveis diferenças entre as três doenças.

Partimos do protocolo de consultas assumido no serviço (CGPP), com os momentos e os instrumentos de avaliação psicológica adotados (Anexo 1) para o estudo do impacto psicológico a curto prazo (que considerámos como primeira fase da investigação), que corresponde ao acompanhamento de cada sujeito, desde o momento prévio à realização do TPS até ao final de um ano após a comunicação do resultado do teste (abrangendo as consultas de *follow-up* intermédias). Para o estudo do impacto a médio e longo prazo (segunda fase da investigação), adaptámos os instrumentos de avaliação considerados mas assumimos uma nova metodologia específica para este estudo, acrescentando inclusive outras variáveis que considerámos poderem ser importantes para o aprofundamento do conhecimento nesta área e que descreveremos detalhadamente no capítulo II deste trabalho.

A nossa motivação foi, essencialmente, a de podermos refletir, com base nos resultados obtidos, de forma a despertar novas questões que provocassem a necessidade de desenvolver novas e mais detalhadas investigações e portanto, não olharmos para este estudo como um ponto de chegada, mas sim como um ponto de partida para a abertura de eventuais novos horizontes.

Objetivos Gerais

Definimos três grandes objetivos gerais que, por um lado, nos ajudaram a enquadrar esta investigação nas suas duas partes distintas, mas complementares, e por outro, nos conduziram metodologicamente na forma como abordámos a análise das variáveis estudadas:

1. Conhecer e perceber as repercussões emocionais a curto prazo decorrentes da comunicação do resultado do TPS para as três doenças em estudo (DH, DMJ e PAF) na população portuguesa.
2. Conhecer e perceber as repercussões emocionais a médio e a longo prazo, decorrentes da comunicação do resultado do TPS para as três doenças em estudo (DH, DMJ e PAF) na população portuguesa.
3. Averiguar sobre a existência de possíveis diferenças, no que se refere ao estudo de impacto psicológico a curto, médio e longo prazo, consoante o estatuto genético comunicado ao sujeito (portador ou não portador do gene mutante) ou consoante o tipo de doença (DH, DMJ ou PAF).

Objetivos Específicos

Como objetivos específicos quisemos, na análise aprofundada dos objetivos gerais, focalizarmo-nos em avaliar, perceber e, se possível, concluir sobre os seguintes aspetos:

1. Sobre as repercussões emocionais ao nível do grau de ansiedade, depressão e índices psicopatológicos dos sujeitos que realizam o TPS para as doenças estudadas.
2. Quanto às repercussões emocionais (ou a existência de impacto psicológico negativo) decorrentes da realização do TPS: perceber se há diferenças significativas entre o curto prazo e o médio/longo prazo nos sujeitos que o realizaram.
3. Sobre o aprofundar das características sócio-demográficas da população que aceita realizar e conhecer o resultado do TPS para a sua respetiva doença.
4. Sobre a existência de possíveis variáveis psicossociais preditivas sobre impacto psicológico decorrente da realização do TPS.
5. Sobre a existência de possíveis benefícios decorrentes da realização do TPS para os indivíduos em risco de terem uma doença neurodegenerativa de início tardio.
6. Ajudar no possível aperfeiçoamento, e adaptação às idiossincrasias da população portuguesa, dos protocolos de avaliação e acompanhamento psicológicos prestados às pessoas que realizam o TPS para uma doença neurodegenerativa de início tardio.

CAPÍTULO II

MATERIAL E MÉTODOS

Neste capítulo far-se-á a descrição detalhada das etapas do estudo, dos procedimentos e material utilizados, e a caracterização da amostra para as fases analisadas.

Para uma melhor organização do estudo das variáveis consideradas, dividimos esta investigação em duas fases distintas, (1) a primeira que compreende o estudo do impacto psicológico a curto-prazo dos testes pré-sintomáticos (TPS) das doenças neurodegenerativas de início tardio e, (2) a segunda, que diz respeito ao estudo do impacto psicológico a médio e longo prazo.

Relativamente ao estudo do impacto psicológico a curto-prazo, foi realizado um estudo retrospectivo, a partir dos registos dos processos clínicos dos sujeitos em risco que aceitaram realizar o TPS para doenças neurológicas autossómicas dominantes de início tardio (PAF ATTRV30M, DH e DMJ), no Centro de Genética Preditiva e Preventiva (CGPP), entre 2000 e 2010.

Todos os sujeitos, aquando da sua inscrição voluntária para a realização do respetivo teste genético, foram informados sobre os objetivos da investigação e as várias etapas de avaliação e acompanhamento multidisciplinar, bem como leram e assinaram um termo de consentimento informado, onde autorizavam a utilização anónima dos seus dados, para fins de investigação científica.

Os sujeitos comparecerem para a realização do TPS por iniciativa própria, após conselho médico ou de familiares que já tinham, eles próprios, realizado o TPS. Os critérios de inclusão deste estudo foram: (1) o indivíduo já ter um progenitor identificado como portador da doença; e (2) não reconhecer qualquer sintoma da doença familiar à data da primeira consulta contemplada no protocolo de aconselhamento genético.

Nesta primeira fase, que correspondia a consultas ao longo de 1 ano, cada indivíduo foi convocado para quatro momentos distintos de avaliação psicológica: (1) o momento pré-teste (anterior à realização do TPS, T0) e os três momentos pós-teste,

(2) 3 semanas (T1), (3) 6 meses (T2) e (4) 1 ano (T3) após a comunicação do resultado do TPS.

A segunda fase do estudo foi realizada num só momento de recolha de dados, a partir do envio em 2010, via correio (CTT), de vários questionários aos mesmos sujeitos da amostra da primeira fase. Estes indivíduos eram os mesmos, portanto, que anos antes, tinham realizado o TPS no CGPP e participado no protocolo de consultas ao longo de 1 ano.

A população estudada foi, portanto, a mesma para as duas fases e tentámos que se mantivesse a mesma amostra para ser possível ficarmos com uma perspetiva de continuidade ao longo dos anos sobre os mesmos sujeitos que iniciaram o protocolo e podermos interpretar melhor os resultados alcançados. Contactados os mesmos sujeitos, porém, nem todos responderam. Assim, a amostra apresentou algumas diferenças ao longo deste estudo. Também considerámos importante definir há quanto tempo os sujeitos tinham feito e recebido o resultado do TPS, ou seja, dos 686 alguns já conheciam o seu estatuto genético há 10 anos, outros há 5, por exemplo, ou apenas há 3 anos e era necessário, para a compreensão e interpretação dos resultados, definirmos esta variável; por esta razão, foi necessário estabelecermos momentos corte que definissem o tempo decorrido desde a comunicação do resultado do teste genético. Analisámos para cada ano quantos sujeitos tínhamos que realizaram o TPS e verificámos que havia um maior número de sujeitos que recebeu o resultado há 4 anos, ou há 7 ou a 10 anos atrás – eram os momentos mais adequados então para serem estudados – sendo que, aqueles que receberam o resultado há 3 anos (como eram poucos) incluimo-los no grupo dos 4 anos ou alguns que tinham terminado o protocolo há 6 anos e foram incluídos no grupo dos 7 anos. Optámos por momentos corte e não intervalos (por exemplo, os sujeitos que conheciam o resultado do TPS há 3-6 anos, há 5-8 anos e há 9-11 anos) porque não iríamos ter uma noção precisa do tempo decorrido desde a comunicação do resultado se optássemos por intervalos de tempo – alguém que terminou e conhece o seu estatuto genético há 3 anos, pode não ser o mesmo de outro indivíduo que recebeu o resultado há 5/6 anos.

Far-se-á então seguidamente a descrição dos sujeitos com o recurso a uma análise descritiva detalhada da amostra em cada uma das fases.

SUJEITOS

O grupo de sujeitos estudado diz respeito aos utentes do CGPP, do IBMC, que aceitaram fazer o teste pré-sintomático para as doenças autossómicas dominantes de início tardio em estudo (DMJ, DH e PAF ATTRV30M).

A amostra inicial foi constituída por 686 sujeitos, que aceitaram e se inscreveram no protocolo de um ano de consultas multidisciplinares, entre 2000 e 2010. Todavia, 40 sujeitos não realizaram a avaliação psicológica, embora tenham feito o TPS.

Primeira fase da investigação

Nesta fase, que corresponde ao estudo do impacto psicológico a curto prazo do TPS, e que apresenta 4 momentos de avaliação (T0 a T3), o número de sujeitos que constituíam a amostra inicial, no momento pré-teste genético, era então de 686. Da consulta dos processos desses utentes, 586 realizaram o TPS para a PAF ATTRV30M 92 para a HD e 8 para a DMJ; a amostra era constituída maioritariamente por mulheres (n=402). No total da amostra, maior parte dos sujeitos eram solteiros (n=349), contudo, analisando por doença, verifica-se que só para o TPS da PAF compareceram mais solteiros (n=320) do que casados (n=239), porque para as outras doenças a maioria era casada ou em união de facto. A média de idades mais baixa verifica-se nos sujeitos em risco de PAF (M=35,1) e a mais alta para a DH (M=43,7). Deste total de sujeitos, 29 não compareceram para saber o resultado do teste, pelo que, 305 receberam o resultado de portadores e 352 receberam o resultado de não portadores para a respetiva doença (tabela X).

Não havia diferença na distribuição da idade entre homens e mulheres ($X^2=636,939$, gl=5 p=0,362), em relação ao seu estado civil ($X^2=5,733$, gl=3 p=0,057) ou em relação ao resultado do teste ($X^2=2,446$, gl=2, p=0,294).

Ao longo dos quatro momentos avaliados, pré-teste (momento T0), pós-teste 3 semanas (momento T1), 6 meses (momento T2) e 1 ano (momento T3) após a comunicação do TPS, o número de sujeitos foi diminuindo consideravelmente, como se pode verificar pela consulta da tabela 1.

Cada sujeito respondeu aos vários questionários ao longo dos quatro momentos: na primeira consulta (após a primeira sessão de aconselhamento genético e antes do TPS) fez-se o levantamento e avaliação das motivações que levavam a pessoa a fazer o TPS, explorando os processos de tomada de decisão e a detecção de estados emocionais que pudessem pôr em causa uma adaptação ajustada ao seu resultado; as consultas subsequentes (3 semanas, 6 meses e 1 ano após o TPS) serviram para avaliar o grau de adaptação e impacto da comunicação do resultado.

A tabela 1 mostra os dados sociodemográficos e resultados do TPS ao longo do protocolo. A doença mais representada foi sempre a PAF ATTRV30M, em todos os momentos. Para todas as doenças, as mulheres estiveram sempre em maior número. Os sujeitos que realizaram o teste para a PAF foram os que tinham uma idade média inferior. No momento pré-teste, as pessoas mais velhas a procurar fazer o TPS diziam respeito à DH; porém, nas consultas de seguimento (fases pós-teste), a média de idade mais alta diz respeito aos sujeitos em risco para a DMJ (no entanto, para muitas destas classes, o número era demasiado pequeno para se fazerem comparações de significância estatística). A maior parte dos sujeitos em risco para a PAF eram solteiros, ao contrário das outras duas doenças, em que maior parte era casada.

Tabela 1 - Características da amostra ao longo dos quatro momentos

		Pré-teste ou T0 (n=686)			3S pós-teste, T1 (n=290)			6M pós-teste, T2 (n=143)			1A pós-teste, T3 (n=67)		
		PAF	DH	DMJ	PAF	DH	DMJ	PAF	DH	DMJ	PAF	DH	DMJ
N		586	92	8	248	38	4	114	25	4	49	16	2
Sexo	Feminino	340	54	8	146	20	4	64	14	4	28	8	2
	Masculino	246	38	0	102	18	0	50	11	0	21	8	0
Idade (Média)		35,1	43,7	38,8	34,8	46,4	48,0	34,7	45,2	48,0	33,8	46,4	39,0
Estado Civil	Solteiro	320	27	2	134	13	1	59	9	1	28	5	0
	Casado	239	59	6	104	23	3	52	14	3	17	11	2
	Divorciado	10	0	0	3	1	0	0	1	0	0	0	0
	Viúvo	8	0	0	3	1	0	1	1	0	0	0	0
Resultado do Teste	Não Portador	311	39	2	124	16	0	47	5	0	22	3	0
	Portador	254	45	6	117	21	4	62	19	4	26	11	2

Para a avaliação psicológica, dos 686 sujeitos que se inscreveram no protocolo, só 646 aceitaram realizá-la, porque 40 não quiseram ou não puderam fazê-la. Fizemos a caracterização desse grupo de sujeitos e verificámos que maior parte eram mulheres (n=24), a média de idade era de 37,1 anos e 52,5% dos sujeitos eram solteiros (n=21); maior parte, 72,5%, correspondia a sujeitos que realizaram o TPS para a PAF (n=29). Em relação ao resultado do teste genético, maior parte (55%; n=22) receberam o resultado positivo (tabela 2).

Tabela 2 - caracterização dos sujeitos que não realizaram avaliação psicológica:

		n=40	%
Sexo	Feminino	24	60
	Masculino	16	40
Idade (Média)		37,1	
Estado Civil	Solteiro	21	52,5
	Casado	16	40
	Divorciado	1	2,5
	Viúvo	1	2,5
Tipo de Doença	PAF	29	72,5
	DH	11	27,5
	DMJ	0	0
Resultado do Teste	Não Portador	18	45
	Portador	22	55

Desta forma, a verdadeira amostra do nosso estudo, no momento pré-teste (T0), é pois constituída por 646 sujeitos; destes, 557 (86,2%) vieram para fazer o teste pré-sintomático para a PAF ATTTRV30M, 81 (12,5%) para a DH e apenas 8 (1,2%) para a DMJ; 58,5% (n=378) do total da amostra era constituída por mulheres. Verificou-se que 50,8% (n=328) dos sujeitos eram solteiros, 44,6% (n=288) eram casados ou em união de facto. Deste total de sujeitos, 29 não compareceram para saber o resultado do teste, 283 receberam o resultado de portadores e 334 receberam o resultado de não portadores para a doença em questão (tabela 3).

Tabela 3 – Caracterização da amostra do estudo no momento pré-teste:

		n=646	%
Sexo	Feminino	378	58,5
	Masculino	268	41,5
Idade (Média)		36,2	
Estado Civil	Solteiro	328	50,8
	Casado	288	44,6
	Divorciado	10	1,7
	Viúvo	8	1,4
Tipo de Doença	PAF	557	86,2
	DH	81	12,5
	DMJ	8	1,2
Resultado do Teste	Não Portador	334	51,2
	Portador	283	43,8

Segunda Fase da investigação

Nesta fase do estudo, fez-se o levantamento e atualização das moradas dos 686 sujeitos da amostra inicial e que tinham terminado o protocolo de consultas do respetivo TPS entre 2000 e 2010 e foi enviado, via CTT, um conjunto de questionários específicos, consoante o sujeito era portador ou não portador para a doença em questão. Nesses questionários, incluímos algumas questões sociodemográficas com o objetivo de atualização desses dados e também questões de avaliação do estado clínico atual. Somente 203 sujeitos (29,6%) responderam.

Pela consulta da tabela 4 é possível perceber que 58,1% (n=118) dos sujeitos que responderam eram mulheres e as faixas etárias até aos 40 anos foram as que mais participaram. A maioria dos sujeitos é casada (n=132). Relativamente à profissão, a maioria dos sujeitos pertenciam a cargos diferenciados, relativos a quem tinha concluído o ensino superior (1º grau do Índice de Graffar), seguido dos reformados. Nesta fase do estudo, continuámos a ter uma maioria dos sujeitos a ter realizado o TPS para a PAF (83,7%) e a ter o estatuto genético de portador (55,2%). Para esta

fase, considerámos importante destringer, entre os portadores, quem entretanto já era sintomático (incluindo, no caso da PAF, os transplantados) para a respetiva doença (n=29; 14,5%) e, no caso da PAF, perceber se alguns desses portadores sintomáticos já tinham realizado o transplante hepático (n=9; 4,5%).

Quando comparámos homens e mulheres (tabela 4), verificámos que a tendência era semelhante para ambos os sexos em quase todas as variáveis sociodemográficas contempladas, exceto no que respeita aos dados relativos ao estatuto genético (embora a diferença não seja estatisticamente significativa, $p=0,163$) e estado clínico, onde 46,1% das mulheres que participou eram portadoras assintomáticas e apenas 23,5% dos homens o eram ($p=0,005$). Nos três intervalos, as mulheres estiveram sempre em maior número.

Dos 203 sujeitos que responderam, categorizámo-los de acordo com o número de anos após a comunicação do resultado do TPS: 32,2% tinham sabido do seu estatuto genético há 4 anos, 47,0% há 7 anos e 20,8% há 10 anos.

Tabela 4: Descrição da amostra total e para mulheres e homens:

		Amostra Total (n=203)	%	Mulheres (n=118)	%	Homens (n=85)	%
Idade	≤30 anos	88	43,3	56	47,5	32	37,6
	31-40 anos	62	30,5	37	31,4	25	29,4
	41-50 anos	20	9,9	12	10,2	8	9,4
	51-60 anos	22	10,8	9	7,6	13	15,3
	61-70 anos	8	3,9	3	2,5	5	5,9
	≥ 71 anos	3	1,5	1	0,8	2	2,4
Estado civil (na 1ª fase)	Solteiro	104	51,2	60	50,8	44	51,8
	Casado	89	43,8	51	43,2	38	44,7
	Divorciado	5	2,5	3	2,5	2	2,4
	Viúvo	2	1,0	2	1,7	0	0
Estado civil (atual)	Solteiro	53	26,6	32	27,6	21	25,3
	Casado	132	66,5	72	62,1	60	72,3
	Divorciado	10	5,0	8	6,9	2	2,4
	Viúvo	3	1,5	3	2,6	0	0
Profissão	Reformado	40	19,7	21	17,8	19	22,4
	Desempregado	19	9,4	13	11,0	6	7,1
	Estudante	15	7,4	8	6,8	7	8,2
	Índice 1 de Graffar	59	29,1	28	23,7	31	36,5
	Índice 2 de Graffar	11	5,4	10	8,5	1	1,2
	Índice 3 de Graffar	4	2,0	1	0,8	3	3,5
	Índice 4 de Graffar	22	10,8	17	14,4	5	5,9
	Índice 5 de Graffar	33	16,3	20	16,9	13	15,3
Doença familiar	PAF	170	83,7	98	83,1	72	84,7
	DH	29	14,3	16	13,6	13	15,3
	DMJ	4	2,0	4	3,4	0	0
Resultado do teste	Não portador	91	44,8	48	40,7	43	50,6
	Portador	112	55,2	70	59,3	42	49,4
Estado clínico atual	Não portador	89	44,5	47	40,9	42	49,4
	Portador assintomático	73	36,5	53	46,1	20	23,5
	Doente	29	14,5	11	9,6	18	21,2
	Doente transplantado (PAF)	9	4,5	4	3,5	5	5,9
Anos após TPS	4 anos	65	32,2	33	28,2	32	37,6
	7 anos	95	47,0	58	49,6	37	43,5
	10 anos	42	20,8	26	22,2	16	18,8

Analisando a amostra tendo em consideração os momentos corte em relação ao tempo após a comunicação do resultado do TPS, verificámos que a maioria dos sujeitos tinha menos de 30 anos, exceto no último momento, em que os sujeitos eram naturalmente mais velhos (maioritariamente entre os 31 e os 40 anos); a maioria dos sujeitos que respondeu era casada; quanto à profissão, os cargos referentes a trabalhos diferenciados e/ou superiores foram os mais frequentes; foram os portadores que responderam mais em todos os tempos após o TPS e, entre estes, a maior parte ainda estavam assintomáticos.

Tabela 5 – Descrição da amostra total nos momentos corte considerados

Anos de Protocolo		4 Anos		7 Anos		10 Anos	
		n	%	n	%	n	%
Sexo	Feminino	33	58,1	58	61,1	26	61,9
	Masculino	32	41,9	37	38,9	16	38,1
Idade	≤ 30 anos	32	49,2	40	42,1	15	35,7
	31 – 40 anos	14	21,5	32	33,7	16	38,1
	41 – 50 anos	7	10,8	10	10,5	3	7,1
	51 – 60 anos	9	13,8	6	6,3	7	16,7
	61 – 70 anos	2	3,1	5	5,3	1	2,4
	≥ 71 anos	1	1,5	2	2,1	0	0
Estado civil (atual)	Solteiro	31	26,6	21	22,6	8	20,0
	Casado	30	66,5	65	69,9	30	75,0
	Divorciado	1	5,0	5	5,4	1	2,5
	Viúvo	0	0	2	2,1	1	2,5
Profissão	Reformado	15	23,1	15	15,8	10	23,8
	Desempregado	7	10,8	8	8,4	4	9,5
	Estudante	4	6,2	9	9,5	2	4,8
	Índ. 1 de Graffar	19	29,2	29	30,5	11	26,2
	Índ. 2 de Graffar	2	6,2	6	6,3	1	2,4
	Índ. 3 de Graffar	3	4,6	0	0	1	2,4
	Índ. 4 de Graffar	6	9,2	11	11,6	5	11,9
	Índ. 5 de Graffar	7	10,8	17	17,9	8	19,0
Tipo de doença	PAF	46	70,8	84	88,4	39	92,9
	DH	15	23,1	11	11,6	3	7,1
	DMJ	4	6,2	0	0	0	0
Resultado do teste	Não Portador	30	46,2	43	45,3	17	40,5
	Portador	35	53,8	52	54,7	25	59,5
Estado clínico atual	Não Portador	30	46,2	41	44,1	17	41,5
	Portador Assint	25	38,5	33	35,5	15	36,6
	Portador Sintomát	9	13,8	15	16,1	5	12,2
	Portador Transpl (PAF)	1	1,5	4	4,3	4	9,8

Nesta segunda fase do estudo interessou-nos atualizar alguns dados sociodemográficos dos sujeitos, através do envio de dois questionários específicos para os sujeitos portadores e os não-portadores; podemos assim fazer uma análise mais detalhada das características da nossa amostra tendo em conta o estatuto genético dos sujeitos.

A maior percentagem dos não portadores (tabela 6) referia ter tido contacto com a doença devido a terem familiares próximos doentes (71,6%); muito poucos pertenciam a alguma associação de doentes (4,5%). Sobre se era incomodativo para eles falar acerca da doença, a maior parte refere que não, mas com o avançar do tempo desde o conhecimento do estatuto de não-portador, verifica-se que a percentagem de pessoas que considera ficar incomodada com falar sobre a doença

aumenta (29,4% de sujeitos que sabem do seu estatuto há 10 anos). Quando tentámos perceber porquê que era um assunto incomodativo, verificámos que a principal justificação era por remeter para um sofrimento familiar, provavelmente devido às recordações dolorosas de familiares doentes e/ou presença atual de doentes na família; verifica-se que, aqueles sujeitos que realizaram o teste há mais anos também se sentiam mais incomodados devido ao preconceito social acerca da doença (28,6%).

Tabela 6 – Análise descritiva dos não-portadores

		Total		4 Anos		7 Anos		10 Anos	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Contato continuado com a doença	Não	19	21,6	4	13,8	7	17,1	7	41,2
	Sim, através familiares	63	71,6	23	79,3	30	73,2	10	58,8
	Sim, pertence a Associação	4	4,5	2	3,1	2	4,9	0	0
	Sim, outras razões	2	2,3	0	0	2	4,9	0	0
Incomoda falar sobre a doença	Não	56	62,9	21	32,3	26	63,4	8	47,1
	Talvez	14	15,7	5	7,7	6	14,6	3	17,6
	Sim	18	20,2	4	13,3	9	22,0	5	29,4
Se incomoda, porquê?	Não específica	2	7,1	0	0	2	15,4	0	0
	Suspeita poder ainda vir a ter a doença	5	17,9	2	25	2	15,4	1	14,3
	Dor psíquica devido a sofrimento familiar	19	67,9	6	75	9	69,2	4	57,1
	Estigma/preconceito	2	7,1	0	0	0	0	2	28,6

Do questionário enviado aos portadores (tabela 7), a maior parte respondeu que considerava já apresentar sintomas (60,9%); o grupo de sujeitos que realizaram o teste genético há 7 anos apresentava maior percentagem a responder que consideravam apresentar sintomatologia grave (38,9%). Relativamente a terem efetuado exames neurológicos para deteção dos primeiros sintomas, a maior parte respondeu que sim, mas verifica-se uma alta percentagem que reconhece que foi deixando de os realizar (à medida que o tempo avançava). A maior parte diz não ter realizado avaliações e/ou acompanhamento (apoio) psicológico, ou então, apenas uma consulta. Achámos ainda pertinente averiguar a existência de mudanças significativas de vida: a maior parte reconhece que sim, embora as percentagens sejam muito próximas, apenas destacando-se um desequilíbrio maior na tendência das respostas no grupo de portadores que realizaram o teste há 10 anos, onde esta percentagem de 62,5%. As mudanças mais referidas foram a perda de algum familiar próximo ou a presença da doença no próprio ou em alguém muito próximo.

Tabela 7 – Análise descritiva dos portadores

		Total		4 Anos		7 Anos		10 Anos	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Sem sintomas da doença	Não	30	28,3	8	24,2	14	28,0	8	34,8
	Talvez	9	8,5	4	12,1	4	8,0	1	4,3
	Sim	67	63,2	21	63,6	32	64,0	14	60,9
(Sintomas) Quais?	Sintomatologia leve	16	41,0	6	46,2	5	27,8	5	62,5
	Sintomat. moderada	7	17,9	2	15,4	4	22,2	1	12,5
	Sintomat. grave	11	28,2	3	23,1	7	38,9	1	12,5
	Não específica	5	12,8	2	15,4	2	11,1	1	12,5
Exames Neurológicos?	Nunca fez	26	24,8	6	17,6	13	27,7	7	16,7
	Ultimamente não	32	30,5	13	38,2	13	27,7	6	14,3
	Ultimamente sim	2	1,9	0	0	2	4,3	0	0
	Sim, desde sempre	45	42,9	15	44,1	19	40,4	11	26,2
Consultas Psicologia?	Não	54	49,1	14	21,5	27	52,9	13	54,2
	Uma vez	28	25,5	8	12,3	10	19,6	10	41,7
	Várias vezes	28	25,5	13	20,0	14	27,5	1	4,2
Mudanças de vida	Não	54	49,1	19	54,3	26	51,0	9	37,5
	Sim	56	50,9	16	45,7	25	49,0	15	62,5
(Mudanças) Quais?	Não específica	1	1,8	1	6,3	0	0	0	0
	Nascimentos	1	1,8	0	0	1	4,0	0	0
	Alteração estado civil	5	8,9	2	12,5	1	4,0	2	13,3
	Desemprego/mudança de emprego	7	12,5	1	6,3	5	20,0	1	6,7
	Perda ou doença de familiar	23	41,1	6	37,5	9	36,0	8	53,3
	Várias das anteriores	14	25,0	4	25,0	8	32,0	2	13,3
	Doença no próprio	2	3,6	1	6,3	0	0	1	6,7
	Próprio transplante (PAF)	3	5,4	1	6,3	1	4,0	1	6,7

VARIÁVEIS

Sócio-demográficas

As variáveis sócio-demográficas (sexo, idade e estado civil) tipo de doença), contempladas na primeira fase do estudo, foram recolhidas na primeira consulta de avaliação psicológica, aquando do primeiro contacto do sujeito com o serviço e que coincidia com a primeira consulta de aconselhamento genético (momento pré-teste, T0). As da segunda fase do estudo (sexo, idade, estado civil, profissão) foram recolhidas a partir do envio via correio (CTT) de um questionário a todos os sujeitos da amostra.

Clínicas

As variáveis resultado do teste e tipo de doença relativas à primeira fase foram recolhidas na consulta dos processos clínicos existentes na sequência da realização do TPS.

Para além das variáveis resultado do teste e tipo de doença, na segunda fase do estudo, contemplaram-se outras variáveis clínicas, como estado clínico atual e outras mais específicas, consoante os sujeitos fossem portadores ou não portadores. Isto porque, foram elaborados dois questionários para cada um destes dois grupos de sujeitos: 1) para os portadores, o questionário enviado contemplava perguntas para averiguação da existência ou não de sintomas (“Continua sem quaisquer sintomas da doença?”), grau de sintomatologia (“Se não, quais os sintomas que tem?”), se realiza ou realizou exames neurológicos e com que frequência (“Fez e/ou continua a fazer os exames neurológicos anuais?”), se fez algum acompanhamento psicológico e/ou psiquiátrico (“Desde que recebeu o resultado do teste, foi acompanhado por algum psicólogo e/ou psiquiatra?”) e se existiram mudanças de vida marcantes para o sujeito nos últimos anos desde que terminou o protocolo (“Houve alguma mudança significativa na sua vida (casamento, divórcio, morte de ente querido, doença, mudança de emprego, de terra, etc.) nos últimos anos?”); 2) para os não portadores, o questionário elaborado apresentava questões sobre se o sujeito continuava a contactar com a realidade da doença (“Continua a contactar diretamente com a doença?”) e se o tema sobre a doença era incómodo (“Ao fim deste tempo, incomoda-o pensar ou falar sobre a doença?”). (Consultar anexo 1)

Psicológicas

As variáveis psicológicas foram avaliadas a partir da administração, em ambas as fases da investigação, de escalas psicológicas construídas e validadas para avaliar as dimensões ansiedade, depressão e índices psicopatológicos.

Ansiedade

Foi avaliada através da versão aferida à população portuguesa do *Self-Rating Anxiety Scale*, de Zung (1975). Este instrumento de medida de ansiedade tem como objetivo avaliar a ansiedade-estado, ou seja, permite avaliar a reação ansiosa face a possíveis situações desencadeadoras de ansiedade e não a ansiedade como traço (de personalidade da pessoa). O autor, na construção desta escala, teve em conta as principais manifestações de ansiedade descritas nos livros de psiquiatria considerados de referência e considerou, também, os registos utilizados pelos próprios doentes, sendo que passou a ser utilizada a forma considerada mais representativa a partir dos exemplos colhidos (Vaz-Serra, Ponciano & Relvas, 1982). Através da escala, pretendia conseguir um meio que fosse de fácil utilização e preenchido pelo próprio indivíduo, obtendo informação sobre variáveis de que apenas o mesmo é conhecedor, não exigisse muito tempo de preenchimento e fosse de fácil avaliação.

Esta escala encontra-se traduzida e adaptada, desde 1982, com o nome de “Escala de Autoavaliação de Zung” (EAAZ) (Vaz-Serra, Ponciano & Relvas, 1982). É uma escala tipo *Likert* constituída por 20 afirmações, em que o sujeito é levado a assinalar, para cada uma, uma das respostas ordinais que vão desde “nenhuma ou raras vezes” até “a maior parte ou a totalidade do tempo”. Avalia a ansiedade a partir da descrição dos seus sintomas mais comuns e assinala quatro componentes da ansiedade (subescalas): cognitiva (itens 1, 2, 3, 4 e 5), que pode atingir o valor máximo de 20 pontos; motora (itens 6, 7, 8 e 9), que pode apresentar o valor máximo de 16; vegetativa (itens 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 e 18), com o valor máximo de 36; e SNC (itens 19 e 20), com valor máximo de 8 pontos. A pontuação pode variar entre os 20 e os 80 e o ponto de corte a partir do qual se pode afirmar que existe ansiedade clínica é 40 (Vaz-Serra, Ponciano & Relvas, 1982). Como se depreende, a escala foi elaborada de forma a avaliar a ansiedade-estado, sendo que, a versão americana da escala tem boa validade e fidedignidade (Zung, 1979, cit. in Ponciano, Vaz-Serra & Relvas, 1982).

A tradução portuguesa procurou respeitar as questões originais adequadas aos termos usualmente registados durante as entrevistas clínicas com doentes portugueses. Assim, a validação desta escala foi criteriosa, considerando-se que houve cuidado no processo de tradução, validade de conteúdo em relação ao

original, validade de critério e de constructo, consistência interna, fidelidade teste-reteste, sensibilidade entre populações e sensibilidade à mudança (Ribeiro, 2007). Os autores da validação para a população portuguesa (Vaz-Serra *et al*, 1982) consideram esta escala com boa validade, fidedignidade e discriminação (ver anexo 2).

Depressão

Foi avaliada através da versão aferida à população portuguesa do *Beck Depression Inventory* ou *BDI* (Beck *et al.*, 1961). Esta escala encontra-se traduzida e adaptada desde 1973 (Vaz Serra & Pio Abreu, 1973a; 1973b), com o nome de “Escala Autoaplicada para a Avaliação da Depressão de Beck”. Este instrumento de avaliação foi construído à luz da “teoria cognitiva da depressão” (para mais detalhe, consultar Beck, 1982). Os autores definem o constructo *depressão* baseando-se no que esta teoria desenvolve e tendo igualmente como referência as observações clínicas de doentes deprimidos. É uma escala que identifica vários aspetos da depressão como a tristeza, o pessimismo, sensação de falhar, insatisfação, culpa, expectativa da punição, culpabilização, ideação suicida, choro, irritabilidade, isolamento social, indecisão, distorção da imagem corporal, insónia, fadiga, perda de peso, preocupação somática e a perda da libido (Beck *et al*, 1961).

Assim, a escala é constituída por 21 grupos que pretendem cobrir toda a sintomatologia depressiva, com 4 ou 5 afirmações em que o sujeito terá que escolher apenas uma delas. Onze grupos relacionam-se com aspetos cognitivos, 5 com sintomas somáticos, 2 com comportamentos observáveis, 2 com o afeto e 1 com sintomas interpessoais. O resultado final do BDI é obtido através da soma de cada um dos vinte e um itens, num total de sessenta e três pontos, sendo o significado da cotação o seguinte: 0-12, não deprimido; 12-18, depressão leve; 18-24, depressão moderada; e >24, depressão grave. Os autores referem ainda que um valor final inferior a 4 pode significar negação por parte do sujeito do seu estado depressivo.

Num estudo para testar a validade do inventário, numa amostra portuguesa sem patologia psiquiátrica, foi alcançado um alfa de Cronbach médio de 0,86. Que corresponde a uma boa consistência interna da escala para avaliar o construto depressão.

A validação da escala mostrou que o BDI contém dois fatores, cognitivo-afetivo e somático, que explicam 53% da escala. Pode afirmar-se, assim, que o BDI é formado por fatores que avaliam diferentes aspetos do constructo da depressão, os quais apresentam índices de consistência interna dentro dos padrões psicométricos. Estudos recentes (Campos e Gonçalves, 2011) referem que para uma melhor compreensão dos resultados obtidos e no que se refere à validação do constructo e análise da consistência interna, optou-se, assim, pela extração de dois fatores, subescalas cognitiva e somática, específicas de cada população, determinados através de análise fatorial.

A subescala afetiva contém oito itens: pessimismo, perdas passadas, sentimentos de culpa, sentimentos de punição, autodesprezo, autocrítica, pensamentos ou desejos suicidas e pensamentos de desvalor. A subescala somática consiste em outros treze itens: tristeza, alterações no apetite, perda de prazer, choro, agitação, perda de interesse, cansaço ou fadiga, indecisão, perda de energia, alterações nos padrões de sono, irritabilidade, dificuldades de concentração e diminuição da libido. As duas subescalas são moderadamente correlacionadas ($r=0,57$), o que sugere que os aspetos físicos e psicológicos da depressão se interligam ao invés de serem completamente distintos (ver anexo 3).

Índices psicopatológicos

Os índices psicopatológicos foram avaliados através de um inventário de autorresposta, que é uma adaptação mais reduzida do “Symptom Check-List Revised” ou *SCL-90R* (Derogatis & Cleary, 1977), constituído por 90 itens. Para resolver a grande limitação do *SCL-90R*, a de ser muito extenso, Derogatis (1982) desenvolveu uma versão mais reduzida, o “Brief Symptom Inventory” (BSI). A análise das correlações dos itens com as escalas a que pertenciam no *SCL-90R*, sugeriu que cinco ou seis itens de cada escala teriam suficiente peso para suportar sozinhos a definição operacional da cada dimensão psicopatológica (Derogatis, 1993, *cit. in* Canavarro, 1999). Assim, os itens com maior peso em cada dimensão foram selecionados para formar o BSI. Este pode ser administrado a doentes do foro psiquiátrico, a quaisquer doentes somáticos, mas também a indivíduos da população geral que não se encontram perturbados emocionalmente (Canavarro, 1999).

O BSI é constituído por 53 itens (consultar anexo 4), avaliados numa escala tipo *Likert* com cinco gradações (0, “*raras vezes*”; a 4, “*muitíssimas vezes*”). Avalia os sintomas psicopatológicos, considerando nove dimensões e três índices globais (Derogatis, 1982, *cit.* Canavarro, 1999). Estes últimos traduzem as avaliações sumárias de perturbação emocional: *somatização*, dimensão que reflete o mal-estar resultante da perturbação do funcionamento somático (itens 2, 7, 23, 29, 30, 33, 37); *obsessão-compulsão*, que traduz os sintomas que se identificam com este síndrome clínico (cognições, impulsos e comportamentos persistentes) (itens 5, 15, 26, 27, 32, 36); *sensibilidade interpessoal*, que reflete os sentimentos de inadequação pessoal, inferioridade, em comparação com outras pessoas (itens 20, 21, 22, 42); *depressão*, o qual traduz sintomas de afeto e humor disfórico, perda de energia vital, falta de motivação e de interesse pela vida (itens 9, 16, 17, 18, 35, 50); *ansiedade*, centrada em indicadores gerais como o nervosismo e tensão, mas também em sintomas de ansiedade generalizada e ataques de pânico (itens 1, 12, 19, 38, 45, 49); *hostilidade*, a qual inclui pensamentos, emoções e comportamentos de cólera (itens 6, 13, 40, 41, 46); *ansiedade fóbica*, que identifica as respostas persistentes de medo (em relação a pessoas, locais ou situação específica) e conduzem a comportamentos desproporcionados de evitamento (itens 8, 28, 31, 43, 47); *ideação paranoide*, que identifica pensamentos projetivos, hostilidade, suspeição, grandiosidade, egocentrismo, medo da perda de autonomia e delírios (itens 4, 10, 24, 48, 51); *psicose* (ou psicoticismo), centrada nos sinais de isolamento e de estilo de vida esquizoide, assim como em sintomas primários da esquizofrenia como alucinações e controlo do pensamento, fornecendo um contínuo desde o isolamento interpessoal ligeiro à evidência indiscutível de psicose (itens 3, 14, 34, 44, e 53).

Além das subescalas, este inventário inclui três índices globais: (1) “índice geral de sintomas” (ISG), em que o cálculo se obtém através das somas das pontuações de todos os itens, sendo depois dividida pelo número total de respostas (que serão 53, se não houver respostas em branco); (2) “total de sintomas positivos” (TSP), que se refere à contagem do número de itens assinalados com uma resposta positiva (maior que zero); (3) “índice de sintomas positivos” (ISP), que se calcula pela divisão da soma de todos os itens pelo TSP, que constitui uma avaliação sumária de perturbação emocional e representa aspetos diversificados da psicopatologia.

Um índice de sintomas positivos $\geq 1,7$ reflete a possível presença de perturbações emocionais e “um valor mais baixo está presente na população em geral” (Canavarro et al., 2007, p.316).

É ainda de salientar que quatro dos 53 itens do BSI não se enquadram univocamente em nenhuma das dimensões (itens 11, 25, 39 e 52). Embora devessem ser excluídos da escala, na base de critérios estatísticos, a sua relevância a nível clínico leva à sua inclusão para a determinação dos índices globais (Canavarro, 1997).

No que se refere à parte psicométrica do BSI, são referidas boas capacidades psicométricas do inventário, por Derogatis (1993, *cit.* in Canavarro, 1997 e 1999), confirmadas pelo estudo de adaptação à população portuguesa (Canavarro, 1999), o que permite a sua utilização com segurança. Relativamente à fidedignidade da escala, a autora indica que no estudo da adaptação para a população portuguesa, as dimensões de psicopatologia apresentam valores de alfa de Cronbach entre 0,62 (psicoticismo) e 0,80 (somatização) traduzindo níveis adequados de consistência interna.

PROCEDIMENTO

A metodologia aplicada foi distinta para as duas fases deste estudo. Na primeira fase, realizou-se o levantamento retrospectivo dos dados recolhidos ao longo dos 4 momentos (T0 a T3). Na segunda fase, realizou-se um estudo transversal.

Primeira Fase

Na primeira fase, relativa ao estudo exploratório retrospectivo, os sujeitos estudados foram aqueles que, após terem pedido a realização do teste pré-sintomático no CGPP, assinaram o seu *consentimento informado* e realizaram as consultas multidisciplinares incluídas no protocolo anual deste Centro, nomeadamente, consultas de aconselhamento genético e as consultas de avaliação e apoio

psicológico. Foram consultados os processos clínicos completos desde 2000 até 2010, perfazendo 686 processos que constituíram o número da amostra inicial.

Os dados diziam respeito às informações recolhidas ao longo do protocolo de consultas de psicologia incluídas no protocolo geral de aconselhamento genético e avaliação psicossocial. Este protocolo apresenta quatro consultas e, consequentemente, quatro momentos de recolha de dados: (1) momento pré-teste (T0), ou seja, a primeira consulta de avaliação psicológica, realizada na primeira ida de cada sujeito ao CGPP e imediatamente depois da consulta de aconselhamento genético, em que os psicólogos fizeram o levantamento e avaliação das motivações da pessoa para fazer o teste pré-sintomático, explorando os processos de tomada de decisão e a deteção de estados emocionais que pudessem pôr em causa uma adaptação ajustada ao resultado do teste preditivo, e em que se aplicavam todas as escalas de avaliação dos indicadores psicológicos: ZUNG, BDI e BSI; (2) momentos pós-teste, 3 semanas após a comunicação do resultado do TPS (T1), onde foram aplicadas as escalas de avaliação da ansiedade (ZUNG) e depressão (BDI); (3) seis meses após os resultados (T2), em que se aplicaram novamente estas duas escalas; e (4) um ano depois da comunicação do resultado do TPS (T3), onde se repetiam a aplicação das três escalas iniciais: Zung, BDI e BSI, correspondendo ao último contacto previsto no protocolo anual.

Segunda Fase

Para a segunda fase da investigação, procedeu-se à consulta dos processos de todos os 686 sujeitos que constituíram a amostra inicial, para recolha dos contactos ou atualização dos mesmos, de forma a poder-se proceder ao envio por correio de questionários e testes psicológicos. Ponderou-se, inicialmente, a possibilidade de se poder fazer um contacto presencial com os sujeitos, convocando-os para uma consulta no CGPP ou haver a deslocação do psicólogo às suas residências (ou outro local a combinar com a pessoa). Ambas as possibilidades tornaram-se pouco exequíveis, a primeira, porque grande número de pessoas residiam a muitos quilómetros do Porto e muitas delas também desistiram de concluir o protocolo inicial de um ano alegando não poderem comparecer pela distância e/ou despesa

que isso acarretava, a segunda porque se tornava difícil e prolongada no tempo - apenas com uma pessoa para se deslocar pelo país e efetuar a entrevista e aplicação dos instrumentos de avaliação. Achámos pois, conscientes das limitações que a opção apresentava, que o envio pelo correio seria o mais prático (para avaliado e avaliador) e que, apesar de tudo, poderíamos ter um maior número de aderência do que fazer deslocar os sujeitos ao Centro. A limitação principal é a de não ter existido um controle, por parte do avaliador, sobre as condições em que as provas foram respondidas: ambientes menos calmos que impedissem os sujeitos de estarem mais concentrados na tarefa, a possibilidade de poderem esclarecer e aconselharem-se com outrem sobre as respostas a dar ou terem tempo de ler e reler os questionários impedindo-os de darem uma resposta espontânea.

No conjunto de documentos enviados incluímos: (1) uma carta de apresentação, de que constava informação sobre a investigadora, sobre a natureza e objetivos do estudo e relembrando a confidencialidade dos seus dados, tal como apresentado aquando da sua inscrição no protocolo para a realização do TPS; (2) um questionário (diferente para portadores e não portadores), com alguns itens de atualização de dados sociodemográficos (estado civil, profissão, mudanças de vida significativas) e algumas questões sobre o estado clínico atual (nos portadores, para destringir quem ainda se mantinha assintomático de quem já apresentava sintomas) e sobre a existência de algum vínculo ao contexto/tema doença ou, pelo contrário, um afastamento de toda a realidade que implicasse o contato com a doença; (3) o “Beck Depression Inventory”; (4) a “Self-Rating Anxiety Scale de Zung”; (5) e o “Brief Symptom Inventory”. Nesse dossier, enviávamos igualmente um envelope selado para o posterior envio das respostas. Durante alguns meses recebemos as respostas dos sujeitos e procedemos à introdução dos dados numa base de dados construída para o efeito. Optámos por não fazer nova insistência de contacto aos sujeitos que não responderam ou cuja carta veio devolvida, primeiro porque ao fim de 6 meses de espera considerámos ter já um número de sujeitos suficiente para a constituição da amostra e, segundo, para acelerar essa etapa da investigação, uma vez que, recontactar implicaria despende de mais um período alargado de recolha de dados.

ANÁLISE DOS DADOS

A análise estatística dos dados foi realizada com a ajuda do “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS), versão 21.0 para Windows.

A estatística descritiva visa descrever e sumarizar um conjunto de dados (Pestana & Gageiro, 1998). Para tal, foram utilizadas medidas de tendência central (média) e medidas de dispersão (variância e desvio padrão).

A inferência estatística tem como objetivo fazer afirmações a partir de uma amostra sobre um universo. Tal tipo de afirmação vem sempre acompanhada de uma medida de precisão da sua veracidade (Pestana & Gageiro, 1998). Assim sendo, utilizámos a significância, distribuição *t* de Student, normalização, valor *p* e análise de variância (ANOVA).

Recorremos ainda à estatística não-paramétrica, utilizado o teste chi-quadrado de Pearson para amostras independentes.

Utilizámos ainda o coeficiente de correlação de Pearson, a regressão linear e a análise multivariada (análise fatorial de componentes principais).

Procedemos à análise da distribuição das frequências das variáveis independentes (sociodemográficas e clínicas). As comparações das médias entre vários grupos relativos às variáveis independentes com as variáveis dependentes (variáveis psicológicas e psicopatológicas), foi feita através do teste *t* de Student ou análise de variância, ANOVA.

Foram realizadas análises item a item para todas as escalas psicológicas aplicadas e análises fatoriais exploratórias das componentes principais, através do método de rotação *varimax*.

Para a averiguação da existência de variáveis preditivas, foram realizadas análises de regressão linear (método *stepwise*).

CAPÍTULO III

RESULTADOS

PRIMEIRA FASE: IMPACTO PSICOLÓGICO A CURTO PRAZO

Nesta fase, que correspondia aos quatro momentos de avaliação psicológica ao longo de um ano - (1) o momento pré-teste (anterior à realização do TPS) e os três momentos pós-teste, (2) 3 semanas, (3) 6 meses e (4) um ano após a comunicação do resultado do TPS – foram avaliadas as três variáveis psicológicas consideradas para o estudo sobre as repercussões psicológicas decorrentes do conhecimento do resultado do TPS: ansiedade (**artigo 1**), depressão (**artigo 2**) e índices psicopatológicos (**artigo 3**).

Verificamos que este estudo vem corroborar o que investigações prévias realizadas noutros países apontavam: que o conhecimento do estatuto genético para doenças neurodegenerativas de início tardio, parece não acarretar impacto psicológico negativo. Os níveis de ansiedade diminuem do momento pré-teste para o momento seguinte à comunicação do resultado do TPS (3 semanas) e continuam a baixar nos momentos subsequentes, não se verificando diferenças entre o grupo de portadores e não portadores (**artigo 1**). As variáveis sexo, estado civil e tipo de doença foram as que apresentaram valor preditivo para a variável ansiedade. As médias dos valores de depressão foram diminuindo ao longo dos quatro momentos avaliados e para os grupos de portadores e não portadores (**artigo 2**). As variáveis idade, sexo, tipo de doença e resultado do teste apresentaram valores estatisticamente significativos como preditoras dos níveis de depressão (**artigo 2**). Quanto aos índices psicopatológicos, verificou-se uma diminuição das médias do momento pré-teste para o momento 1 ano após comunicação do resultado do TPS (**artigo 3**). Para esta variável, as variáveis tipo de doença e sexo, apresentaram valores preditivos.

Artigo 1 - Anxiety and pre-symptomatic testing for neurodegenerative disorders.

Lêdo, S., Leite, A., & Sequeiros, J.

Open Journal of Genetics, 3: 14-26, 2013.

Conforme o original, ver anexo 5

Anxiety and Pre-symptomatic Testing for Neurodegenerative Disorders

Lêdo, Susana; Leite, Ângela; Jorge Sequeiros

Abstract

In this retrospective study we have investigated the anxiety as an impact of pre-symptomatic testing (PST) for 3 autosomal dominant late-onset diseases: Huntington disease (HD), Machado-Joseph disease (MJD) and familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) V30M TTR. The study included 686 subjects: 586 (85.4%) were the offspring at risk for FAP, 92 (13.4%) for HD and 8 (1.2%) to MJD. Of these, 352 received the carrier result and 305 the non-carrier result. As indicator of anxiety distress was taken the Self-Rating Anxiety Scale of Zung (SAS), applied in the pre-test and the three post-test moments: three weeks, 6 months and one year after notification of test results. Values decreased significantly along the four evaluation moments, regardless the studied disease or test result. For female population, SAS mean scores revealed results of clinical anxiety at pre-test, only decreasing to non clinical scores a year after PST disclosure.

Keywords: Anxiety, subscales, SAS, psychological impact, FAP, HD, MJD

1. INTRODUCTION

There are numerous diagnostic or pre-symptomatic tests (PST) for hereditary diseases [1-3] Machado-Joseph disease (MJD) or amyloidotic polyneuropathy (FAP) TTR V30M, all late onset autosomal dominant diseases, the PST can predict if, in future more or less distant, the person will develop the symptoms of the disease [2,4].

It's in this field of monogenic autosomal dominant late onset diseases, that the Center for Predictive and Preventive Genetics (CGPP) at Institute for Molecular and Cell Biology (IBMC), Oporto University, provides a multidisciplinary approach for HD, PAF and MJD PST.

Predictive protocol for neurodegenerative diseases implemented in CGPP is a national reference model for genetic counseling and psychosocial support for people at risk of

suffering such progressive and debilitating diseases without effective treatment and cure until the present days [2].

1.1. The studied diseases

HD, MJD and FAP are three examples of monogenic autosomal dominant of late onset, clinically considered as neurodegenerative diseases, incurable and highly debilitating and that may take a broad spectrum of symptomatic manifestations.

Huntington's disease [5,6] is the most studied, largely due to the discovery by Guselli and colleagues, of its genetic marker since 1983 [7]. Thus, the predictive test for Huntington's disease began to be held in Canada in 1986 and U.S. [1,8], with over the 90's progress and new laboratory techniques for mutation detection [5,6].

MJD and FAP are very specific portuguese diseases, that also have a severe neurodegenerative pathway, and for which there is still no effective treatment or cure. In 1993, the MJD gene was finally located on chromosome 14 by a group of researchers led by Shoji Tsuji, later confirmed in the portuguese households by Sequeiros and colleagues [9]. The genetic mutation present in FAP leads to production of an amyloid protein, immunologically related to transthyretin (TTR) that is abnormally degraded, precipitated and stored in tissues as amyloid substance [10], deposited in the tissues of various organs leading these patients for a progressive limitations [11,12].

Pre-symptomatic diagnosis is available since 1984 [11]. Several psychosocial studies have been done in families and their descendants at risk for neurodegenerative diseases diagnosed in CGPP [13-15].

Lêdo [13] studied FAP carriers after a year of knowledge of their genetic status, and concluded there have been no presence of emotional distress and feelings of hopelessness.

Other studies with subjects at risk for FAP, HD and MJD pointed to the existence of psychological well-being and better health perception than the control subjects [14]. Also in this field, there have been published psychosocial genetic studies related to the experience of more than 10 years in the counseling of individuals at risk [16], as well as studies about the importance of contact time with the disease or affected father figure in the psychological impact of PST [15].

Despite the different approaches that have been made, there are still issues to be elucidated regarding the impact of the application of PST to diseases with common starting symptoms at the early adulthood and a degenerative path, but with different treatment options and clinical outcomes (eg. the psychiatric disorders, unique to Huntington's disease, and for MJD frequent signs of cerebellar ataxia, progressive external ophthalmoplegia and pyramidal signs [9,17,18].

On the other hand, it continues to be relevant studies related to psychological impact of test results, mainly the anxiety indexes because this is one of the most expressed feelings at first evaluation. In this sense, we established as objectives of this research: 1) the anxiety indexes observed before and after completion of the PST and 2) the differences on anxiety indexes related with type of disease, carrier or non carrier status, and some demographic variables.

2. MATERIAL AND METHODS

It was designed a retrospective study of clinical files of subjects who underwent pre-symptomatic testing for genetic autosomal dominant diseases with late onset (MJD, HD and FAP), in CGPP, between 2000 and 2010. These files contained psychological evaluations data conducted along the four moments of the general psychological evaluation protocol: (a) 1st moment, pre-test, prior to the genetic test ; (b) 2nd moment of evaluation, three weeks after receiving the test result and knowing genetic status; (c) 3rd moment, six months after disclosure; (d) 4th moment, one year after disclosure.

2.1. Subjects

The initial sample (Table 1) is constituted by 686 subjects at base line: 586 (85.4%) attended the service to accomplish the pre-symptomatic test for FAP, 92 (13.4%) for HD and 8 (1.2%) for MJD. Subjects underwent the evaluation protocol voluntarily when they were informed they were 50% at-risk for these diseases and were informed about the purpose of the research, simultaneously with PST protocol procedure and signed a written consent for the use of their data with the finality of scientific research. 58.6% of the complete sample were women. It was found that 51.3% of the subjects were single, 44.7% were married. Of the total initial subjects, 29 did not appear to know their test result, 352 (51.6%) received the result of carriers and 305 (44.7%) received the result of non-carriers. Along the four moment

of the general protocol, subjects were given up. This is why we witnessed a sharp decline in the subject number at the post-test one year later.

Table 1: Sample Characteristics along the four moments of the general psychological evaluation protocol:

	Pre-test a (N=686)			Post-test b (N=290)			Post-test c (N=143)			Post-test d (N=54)		
	FAP	HD	MJD	FAP	HD	MJD	FAP	HD	MJD	FAP	HD	MJD
N	586	92	8	248	38	4	114	25	4	40	13	1
Gender	F 340 M 246	F 54 M 38	F 8 M 0	F 146 M 102	F 20 M 18	F 4 M 0	F 64 M 50	F 14 M 11	F 4 M 0	F 25 M 15	F 7 M 6	F 1 M 0
Mean Age	35,09	43,69	38,75	34,83	46,45	48,00	34,68	45,24	48,00	31,85	45,46	37,00
Marital Status	S 320 M 239 D 10 W 8	S 27 M 59 D 0 W 0	S 2 M 6 D 0 W 0	S 134 M 104 D 3 W 3	S 13 M 23 D 1 W 1	S 1 M 3 D 0 W 0	S 59 M 52 D 0 W 1	S 9 M 14 D 1 W 1	S 1 M 3 D 0 W 0	S 22 M 17 D 0 W 0	S 2 M 11 D 0 W 0	S 0 M 1 D 0 W 0
Test Result	NC 311 C 254 DK 17	NC 39 C 45 DK 8	NC 2 C 6 DK 0	NC 124 C 117 DK 5	NC 16 C 21 DK 1	NC 0 C 4 DK 0	NC 47 C 62 DK 3	NC 5 C 19 DK 1	NC 0 C 4 DK 0	NC 10 C 29 DK 0	NC 2 C 9 DK 2	NC 0 C 1 DK 0

Gender (**F**emale; **M**ale); Marital Status (**S**ingle; **M**arried; **D**ivorced; **W**idow); Test Result (**N**onCarrier; **C**arrier; **D**on't know)

Men and women have proven to be equivalent in their distribution regarding the age ($X^2 = 636.939$; $df = 625$; $p = .362$), marital status ($X^2 = 5.733$; $df = 2$; $p = .057$), and test result ($X^2 = 2.446$; $df = 2$; $p = .294$).

2.2. Procedure

The PST protocol queries for neurodegenerative diseases in CGPP have been published elsewhere [2].

In the context of the protocol, each subject answered the anxiety scale evaluation along four stages: (1) pre-test: the first psychological evaluation, it was done the survey and evaluation of the motivations that led the person to pre-symptomatic test, exploring his/her own decision making processes and detection of emotional states that might jeopardize a good adjustment to the predictive test result (hereafter designated 1st moment); (2) post-test: three weeks after receiving the test result post-test (hereafter designated 2nd moment); (3) six months after disclosure (hereafter designated 3rd moment); (4) one year after reporting the genetic test result (hereafter designated 4th moment).

The socio-demographic variables (gender, age and marital status) and medical history were collected at the first psychological evaluation.

The anxiety variable was collected by the application of the portuguese version [19] of the Self-Rating Anxiety Scale of Zung (SAS) [20]. This scale is composed of 20 items rated on a Likert scale of four grades (1 "rarely or never" to 4 "most or all of the time") and measure the anxiety clinical symptoms.

Anxiety is evaluated from the description of its most common symptoms and signals through four anxiety components (subscales): cognitive (items 1, 2, 3, 4 e 5) which can reach a maximum of 20 points, motor (items 6,7,8 e 9) which can reach a maximum of 16, vegetative (items 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 e 18) that can reach a maximum of 36 and central nervous system – CNS - (items 19 e 20) with a maximum value of 8 points. The score ranges between 20 and 80 and the cut point is 40 [19].

2.3. Data Analysis

The statistical analysis was performed with the software PASW Statistics 19.0 [21]. We carry out procedures related to descriptive statistics (frequencies, mean, standard deviation, minimum, maximum), bi-variate statistics (mean, ANOVA, correlation bi-varied); prediction of numerical results (multiple linear regression, stepwise) predicting for the identification of groups (factor analysis and discriminant analysis).

3. RESULTS

3.1. Descriptive analysis for the four evaluation moments:

We analyzed the mean and standard deviation of the results obtained from the application of SAS in the four moments considered, for the total sample and for female and male subsamples.

Reading Table 2, it can be seen that, along the four moments, women had always higher averages than men. For both genders, 1st moment revealed higher mean values (male: M=39,6, SD=8,07; female: M=43,7, SP=8,87), however, in women, there is a slight increase in average from the second to the third moment of data collection.

Table 2 – Total SAS results (mean, standard deviation) for the four moments evaluated (1st, 2nd, 3rd, 4th), for the total sample and female and male subsamples

	Total Sample		Female		Male	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
SAS 1 st moment	41,9 (<i>n</i> = 653; α = 0,80)	8,75	43,7 (<i>n</i> = 378; α = 0,79)	8,87	39,6 (<i>n</i> = 275; α = 0,78)	8,07
SAS 2 nd moment	40,2 (<i>n</i> = 232; α = 0,82)	8,21	41,4 (<i>n</i> = 135; α = 0,82)	8,45	38,6 (<i>n</i> = 97; α = 0,79)	7,61
SAS 3 rd moment	41,0 (<i>n</i> = 85; α = 0,83)	9,87	43,0 (<i>n</i> = 48; α = 0,82)	10,10	38,4 (<i>n</i> = 37; α = 0,85)	9,05
SAS 4 th moment	36,7 (<i>n</i> = 62; α = 0,83)	8,10	37,2 (<i>n</i> = 35; α = 0,79)	7,40	35,8 (<i>n</i> = 27; α = 0,87)	9,02

3.2. Descriptive statistics of the 20 SAS items for the 4 stages of evaluation:

We proceeded to the descriptive analysis for the 20 items of the scale (mean, standard deviation and percentage of symptomatic responses, i.e., those scored with 2, 3 or 4 points) for the total sample and male and female subsamples, for four moment's evaluation. We can see that, at first assessment (Table 3), i.e., before genetic testing (1st moment), women, in general, have significantly higher averages in some of the items that described anxiety symptoms, for example, restlessness and fear, headaches, neck and back pain and stomachache, or more nightmares.

Table 3 – Results of the items of the SAS 1st moment (mean, standard deviation, and percentage of symptomatic responses) for the total sample and female and male subsamples

Item	Total Sample			Female			Male		
	<i>M</i>	<i>SD</i>	%	<i>M</i>	<i>SD</i>	%	<i>M</i>	<i>SD</i>	%
1- I feel more nervous and anxious than usual **	1,86	0,82	62,6	1,96	0,80	70,4	1,72	0,83	51,4
2- I feel afraid for no reason.*	1,39	0,65	31,1	1,44	0,66	35,9	1,32	0,63	24,4
3- I get upset easily or feel panicky.	1,22	0,53	17,7	1,24	0,55	19,0	1,20	0,50	15,2
4- I feel like I'm falling apart and going to pieces.	1,40	0,66	31,3	1,43	0,66	34,8	1,35	0,65	26,4
5- I feel that everything is all right and nothing bad will happen.**	2,58	0,95	85,6	2,67	0,93	88,0	2,46	0,97	82,0
6- My arms and legs shake and tremble.*	1,42	0,62	35,9	1,47	0,62	40,4	1,35	0,61	29,7
7- I am bothered by headaches neck and back pain**	1,70	0,77	54,1	1,80	0,79	60,6	1,56	0,71	45,2
8- I feel weak and get tired easily.*	1,44	0,67	34,6	1,49	0,72	37,1	1,36	0,59	31,1
9- I feel calm and can sit still easily.**	2,41	1,04	76,7	2,51	1,02	81,2	2,26	1,04	70,6
10- I can feel my heart beating fast.	1,42	0,62	35,7	1,45	0,63	38,2	1,37	0,60	32,2
11- I am bothered by dizzy spells.	1,25	0,52	21,1	1,27	0,53	23,9	1,21	0,52	17,2
12- I have fainting spells or feel like it.	1,08	0,32	7,2	1,10	0,36	8,9	1,06	0,26	5,0
13- I can breathe in and out easily.**	1,70	1,02	38,5	1,79	1,05	42,7	1,57	0,95	31,8
14- I get feelings of numbness and tingling in my fingers & toes.	1,36	0,64	29,3	1,39	0,67	30,6	1,33	0,58	27,5
15- I am bothered by stomach aches or indigestion.**	1,43	0,70	33,6	1,50	0,75	38,7	1,33	0,61	26,8
16- I have to empty my bladder often.	1,75	0,78	56,6	1,78	0,81	57,9	1,70	0,75	54,6
17- My hands are usually dry and warm.	2,81	1,09	83,4	2,87	1,08	85,1	2,74	1,10	81,1
18- My face gets hot and blushes.**	1,95	0,86	66,8	2,08	0,91	71,5	1,77	0,76	60,2
19- I fall asleep easily and get a good night's rest.**	1,98	1,05	55,5	2,07	1,07	58,9	1,85	1,00	50,7
20- I have nightmares.**	1,39	0,66	31,6	1,46	0,70	36,4	1,30	0,58	24,9

Note: * Differences between men and women to $p < .05$ ** Differences between men and women to $p < .01$

At post-test, three weeks after the communication of the PST result (2nd moment), it was found, with statistically significant results, that women continued to show a greater tendency to feel more nervous and anxious than men and have higher sleep disturbance (table 4).

Table 4 – Results of the items of the SAS 2nd moment (mean, standard deviation, and percentage of symptomatic responses) for the total sample and female and male subsamples

Item	Total Sample			Female			Male		
	<i>M</i>	<i>SD</i>	%	<i>M</i>	<i>SD</i>	%	<i>M</i>	<i>SD</i>	%
1- I feel more nervous and anxious than usual *	1,58	0,73	45,4	1,66	0,78	50,5	1,46	0,65	38,1
2- I feel afraid for no reason.	1,32	0,58	26,1	1,36	0,62	29,4	1,25	0,51	21,5
3- I get upset easily or feel panicky.	1,20	0,45	17,9	1,21	0,46	18,9	1,18	0,43	16,6
4- I feel like I'm falling apart and going to pieces.	1,32	0,59	26,2	1,34	0,63	27,2	1,29	0,54	24,8
5- I feel that everything is all right and nothing bad will happen.*	2,46	0,93	83,1	2,56	0,90	86,5	2,31	0,95	78,5
6- My arms and legs shake and tremble.	1,33	0,54	30,0	1,36	0,55	32,6	1,30	0,53	26,4
7- I am bothered by headaches neck and back pain.	1,64	0,73	50,6	1,66	0,74	51,8	1,60	0,71	48,8
8- I feel weak and get tired easily.	1,43	0,70	33,0	1,46	0,76	33,0	1,39	0,61	33,0
9- I feel calm and can sit still easily.	2,39	1,00	75,9	2,48	0,96	80,0	2,26	1,04	69,3
10- I can feel my heart beating fast.	1,37	0,57	32,3	1,40	0,58	35,3	1,33	0,57	28,1
11- I am bothered by dizzy spells.	1,27	0,55	22,1	1,29	0,62	21,8	1,23	0,42	22,5
12- I have fainting spells or feel like it.	1,09	0,32	7,9	1,11	0,37	9,4	1,06	2,23	5,8
13- I can breathe in and out easily.	1,59	0,96	33,6	1,58	0,97	31,7	1,60	0,94	36,4
14- I get feelings of numbness and tingling in my fingers & toes.	1,28	0,53	24,1	1,25	0,52	21,2	1,32	0,53	28,3
15- I am bothered by stomach aches or indigestion.	1,43	0,65	35,4	1,44	0,64	35,9	1,43	0,66	34,7
16- I have to empty my bladder often.	1,71	0,75	55,6	1,72	0,77	55,3	1,70	0,72	55,8
17- My hands are usually dry and warm.	2,82	1,09	83,6	2,84	1,05	85,2	2,80	1,15	80,1
18- My face gets hot and blushes.	1,84	0,79	64,0	1,89	0,87	63,3	1,77	0,67	65,0
19- I fall asleep easily and get a good night's rest.*	1,97	1,01	57,0	2,08	1,02	62,3	1,82	0,98	49,6
20- I have nightmares.*	1,34	0,60	28,2	1,40	0,67	31,2	1,26	0,47	24,0

Note: * Differences between men and women to $p < .05$

Regarding Table 5, six months after knowing test result (3rd moment), women felt more scared for no reason and have hands dry and warm more often than men; furthermore, men felt that things will be all right more than women.

Table 5 – Results of the items of the SAS 3rd moment (mean, standard deviation, and percentage of symptomatic responses) for the total sample and female and male subsamples

Item	Total Sample			Female			Male		
	<i>M</i>	<i>SD</i>	%	<i>M</i>	<i>SD</i>	%	<i>M</i>	<i>SD</i>	%
1- I feel more nervous and anxious than usual	1,77	0,76	57,7	1,81	0,75	61,3	1,71	0,78	53,2
2- I feel afraid for no reason.*	1,29	0,59	21,7	1,38	0,66	27,5	1,17	0,46	14,3
3- I get upset easily or feel panicky.	1,25	0,54	19,4	1,26	0,53	22,3	1,22	0,56	15,5
4- I feel like I'm falling apart and going to pieces.	1,43	0,63	35,1	1,49	0,64	40,8	1,34	0,61	27,6
5- I feel that everything is all right and nothing bad will happen.*	2,37	0,92	82,1	2,54	0,92	88,2	2,14	0,89	74,2
6- My arms and legs shake and tremble.	1,36	0,57	31,4	1,41	0,61	34,2	1,29	0,50	27,6
7- I am bothered by headaches neck and back pain.	1,69	0,78	52,6	1,69	0,79	52,0	1,69	0,75	53,5
8- I feel weak and get tired easily.	1,40	0,63	32,1	1,43	0,62	36,9	1,34	0,64	25,8
9- I feel calm and can sit still easily..	2,11	0,95	69,4	2,09	0,91	71,1	2,14	1,02	67,3
10- I can feel my heart beating fast.	1,37	0,51	35,1	1,43	0,55	40,8	1,28	0,45	27,6
11- I am bothered by dizzy spells.	1,36	0,64	27,5	1,36	0,67	26,3	1,36	0,61	29,3
12- I have fainting spells or feel like it.	1,13	0,47	9,7	1,20	0,59	13,1	1,05	0,22	5,2
13- I can breathe in and out easily	1,66	0,95	39,6	1,71	0,99	42,1	1,59	0,90	36,3
14- I get feelings of numbness and tingling in my fingers & toes.	1,37	0,66	29,1	1,29	0,63	21,1	1,48	0,68	39,7
15- I am bothered by stomach aches or indigestion.	1,42	0,64	35,1	1,46	0,66	38,2	1,36	0,61	31,0
16- I have to empty my bladder often.	1,81	0,82	58,9	1,87	0,81	63,1	1,74	0,85	53,4
17- My hands are usually dry and warm.**	2,81	1,12	81,9	3,05	1,06	88,2	2,49	1,14	73,7
18- My face gets hot and blushes.	1,75	0,80	56,7	1,79	0,85	57,9	1,71	0,73	55,2
19- I fall asleep easily and get a good night's rest.	1,84	0,99	50,0	1,91	0,97	55,3	1,76	1,01	43,1
20- I have nightmares.	1,37	0,66	29,8	1,45	0,70	35,4	1,28	0,56	22,4

Note: * Differences between men and women to $p < .05$ **Differences between men and women to $p < .01$

Reading Table 6, at 4th moment, there are no statistically significant differences between female and male subsamples.

Table 6 – Results of the items of the SASd (mean, standard deviation, and percentage of symptomatic responses) for the total sample and subsamples female and male

Item	Total Sample			Female			Male		
	<i>M</i>	<i>SD</i>	%	<i>M</i>	<i>SD</i>	%	<i>M</i>	<i>SD</i>	%
1- I feel more nervous and anxious than usual.	1,54	0,73	41,8	1,58	0,76	44,7	1,48	0,69	37,9
2- I feel afraid for no reason.	1,12	0,37	10,5	1,11	0,31	10,5	1,14	0,44	10,3
3- I get upset easily or feel panicky.	1,12	0,37	10,5	1,11	0,31	10,5	1,14	0,44	10,3
4- I feel like I'm falling apart and going to pieces.	1,27	0,59	20,9	1,24	0,49	21,0	1,31	0,71	19,8
5- I feel that everything is all right and nothing bad will happen.	2,25	0,05	70,2	2,39	1,00	76,3	2,07	1,10	62,0
6- My arms and legs shake and tremble.	1,28	0,60	22,4	1,29	0,57	23,7	1,28	0,65	20,6
7- I am bothered by headaches neck and back pain	1,66	0,69	53,7	1,74	0,72	57,9	1,55	0,63	48,3
8- I feel weak and get tired easily.	1,45	0,63	38,8	1,47	0,60	42,1	1,41	0,68	34,4
9- I feel calm and can sit still easily.	2,03	1,03	59,7	2,05	1,04	60,5	2,00	1,03	58,6
10- I can feel my heart beating fast.	1,34	0,59	28,4	1,45	0,65	36,8	1,21	0,49	17,2
11- I am bothered by dizzy spells.	1,16	0,48	12,0	1,21	0,53	15,8	1,10	0,41	6,8
12- I have fainting spells or feel like it.	1,01	0,12	1,5	1,03	0,16	2,6	1,00	0,00	0,0
13- I can breathe in and out easily.	1,36	0,71	25,4	1,24	0,49	21,0	1,52	0,91	31,0
14- I get feelings of numbness and tingling in my fingers & toes.	1,34	0,59	29,9	1,42	0,64	36,8	1,24	0,51	20,6
15- I am bothered by stomach aches or indigestion.	1,39	0,63	31,4	1,26	0,50	23,7	1,55	0,74	41,4
16- I have to empty my bladder often.	1,84	0,75	64,2	1,87	0,74	65,8	1,79	0,77	62,0
17- My hands are usually dry and warm.	2,60	1,11	79,2	2,82	1,11	81,6	2,31	1,07	75,9
18- My face gets hot and blushes.	1,94	0,87	62,7	1,97	0,89	63,1	1,90	0,86	62,0
19- I fall asleep easily and get a good night's rest.	1,52	0,74	38,8	1,53	0,76	39,4	1,52	0,74	37,9
20- I have nightmares.	1,40	0,68	31,4	1,42	0,64	34,2	1,38	0,73	27,5

3.3. Comparison of the total means along the four evaluation moments

We found that the for the total anxiety average decreased over the four moments. In almost all moments compared, except between the 1st and the 3rd moments, and the 2nd and 3rd moments, the mean values obtained from the application of SAS decreased significantly with a *p* value less than 0.05.

Table 7: Comparison of the total obtained from the application of SAS in the first (1st), second (2nd), third (3rd) and fourth (4th) evaluation moments

<i>Comparison (moments)</i>		<i>Mean</i>	<i>N</i>	<i>t</i>	<i>d.f.</i>	<i>Sig. (2-tailed)</i>
1 st Moment * 2 nd Moment	<i>SASIst</i>	41,70	219	3,508	218	,001*
	<i>SAS2nd</i>	40,07	219			
1 st Moment * 3 rd Moment	<i>SASIst</i>	42,17	80	1,297	79	,198
	<i>SAS3rd</i>	40,94	80			
1 st Moment * 4 th Moment	<i>SASIst</i>	41,86	59	4,614	58	,000*
	<i>SAS4th</i>	36,65	59			
2 nd Moment * 3 rd Moment	<i>SAS2nd</i>	39,48	60	-,807	59	,423
	<i>SAS3rd</i>	40,19	60			
2 nd Moment * 4 th Moment	<i>SAS2nd</i>	39,81	45	2,342	44	,024*
	<i>SAS4th</i>	37,14	45			
3 rd Moment * 4 th Moment	<i>SAS3rd</i>	39,55	33	2,960	32	,006*
	<i>SAS4th</i>	36,48	33			

3.4. Comparison of the SAS subscales means along the four evaluation moments

We observed a decrease in all SAS subscales over the four moments of our evaluation as we can see from the reading tables 8 to 11.

Table 8: Comparison of the total means for the SAS motor anxiety subscale in the first (1st), second (2nd), third (3rd) and fourth (4th) evaluation moments

<i>Comparison (moments)</i>	<i>Motor Anxiety</i>	<i>Mean</i>	<i>N</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>Sig. (2-tailed)</i>
1 st Moment * 2 nd Moment	<i>MASASIst</i>	7,02	279	2,139	278	,033*
	<i>MASAS2nd</i>	6,76	279			
1 st Moment * 3 rd Moment	<i>MASASIst</i>	7,16	128	3,068	127	,003*
	<i>MASAS3rd</i>	6,57	128			
1 st Moment * 4 th Moment	<i>MASASIst</i>	6,92	66	1,878	65	,065
	<i>MASAS4th</i>	6,45	66			
2 nd Moment * 3 rd Moment	<i>MASAS2nd</i>	6,97	118	2,096	117	,038*
	<i>MASAS3rd</i>	6,61	118			
2 nd Moment * 4 th Moment	<i>MASAS2nd</i>	6,78	50	,678	49	,501
	<i>MASAS4th</i>	6,54	50			
3 rd Moment * 4 th Moment	<i>MASAS3rd</i>	6,38	45	-,788	44	,435
	<i>MASAS4th</i>	6,62	45			

In table 8, we found statistically significant differences between 1st and 2nd moments, 1st and 3rd moments, and 2nd and 3rd moments regarding motor anxiety subscale.

Table 9: Comparison of the total means for the SAS cognitive anxiety subscale in the first (1st), second (2nd), third (3rd) and fourth (4th) evaluation moments

<i>Comparison (moments)</i>	<i>Cognitive Anxiety</i>	<i>Mean</i>	<i>N</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>Sig. (2-tailed)</i>
1 st Moment * 2 nd Moment	CASASI st	8,52	283	4,468	282	,000*
	CASAS2 nd	7,85	283			
1 st Moment * 3 rd Moment	CASASI st	8,33	131	,890	130	,375
	CASAS3 rd	8,10	131			
1 st Moment * 4 th Moment	CASASI st	8,57	67	3,470	66	,001*
	CASAS4 th	7,30	67			
2 nd Moment * 3 rd Moment	CASAS2 nd	7,84	116	-,830	115	,408
	CASAS3 rd	8,05	116			
2 nd Moment * 4 th Moment	CASAS2 nd	7,96	50	1,537	49	,131
	CASAS4 th	7,42	50			
3 rd Moment * 4 th Moment	CASAS3 rd	7,93	45	1,375	44	,176
	CASAS4 th	7,38	45			

In table 9, we found statistically significant differences between 1st and 2nd moments, and 1st and 4th moments regarding cognitive anxiety subscale.

Table 10: Comparison of the total means for the SAS vegetative anxiety subscale in the first (1st), second (2nd), third (3rd) and fourth (4th) evaluation moments

<i>Comparison (moments)</i>	<i>Vegetative Anxiety</i>	<i>Mean</i>	<i>N</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>Sig. (2-tailed)</i>
1 st Moment * 2 nd Moment	VASASI st	14,70	274	2,012	273	,045*
	VASAS2 nd	14,39	274			
1 st Moment * 3 rd Moment	VASASI st	14,79	129	,752	128	,454
	VASAS3 rd	14,60	129			
1 st Moment * 4 th Moment	VASASI st	14,85	65	2,672	64	,010*
	VASAS4 th	13,92	65			
2 nd Moment * 3 rd Moment	VASAS2 nd	14,54	113	-,664	112	,508
	VASAS3 rd	14,71	113			
2 nd Moment * 4 th Moment	VASAS2 nd	14,24	50	,768	49	,446
	VASAS4 th	13,96	50			
3 rd Moment * 4 th Moment	VASAS3 rd	14,32	44	2,048	43	,047*
	VASAS4 th	13,66	44			

In table 10, we found statistically significant differences between 1st and 2nd moments, 1st and 4th moments, and 3rd and 4th moments regarding vegetative anxiety subscale.

Table 11: Comparison of the total means for the SAS CNS anxiety subscale in the first (1st), second (2nd), third (3rd) and fourth (4th) evaluation moments

Comparison (moments)	CNS <i>Anxiety</i>	Mean	N	t	df	Sig. (2-tailed)
1 st Moment * 2 nd Moment	CNSSASI st	3,42	285	1,696	284	,091
	CNSSAS2 nd	3,29	285			
1 st Moment * 3 rd Moment	CNSSASI st	3,54	132	2,581	131	,011*
	CNSSAS3 rd	3,20	132			
1 st Moment * 4 th Moment	CNSSASI st	3,36	67	2,580	66	,012*
	CNSSAS4 th	2,93	67			
2 nd Moment * 3 rd Moment	CNSSAS2 nd	3,37	118	1,185	117	,238
	CNSSAS3 rd	3,25	118			
2 nd Moment * 4 th Moment	CNSSAS2 nd	3,04	50	,118	49	,907
	CNSSAS4 th	3,02	50			
3 rd Moment * 4 th Moment	CNSSAS3 rd	2,93	45	-,133	44	,895
	CNSSAS4 th	2,96	45			

In table 11, we found statistically significant differences between 1st and 3rd moments, and 1st and 4th moments regarding CNS anxiety subscale.

3.5. Comparison of the anxiety rates regarding socio-demographic variables over the four moments evaluated:

We compared the SAS questionnaire total mean, as well as the subscales means regarding socio-demographic variables (age, gender, marital status, type of disease, genetic test result) and we found some significant values.

Thus, with respect to gender variable it was found that women had, over the several moments, significantly higher values than men ($p < .050$) for total SAS questionnaire and for motor anxiety subscale (1st moment), for cognitive anxiety subscale (1st, 2nd and 3rd moments), for vegetative anxiety subscale (1st and 3rd moment), and for CNS anxiety subscale (1st and 2nd moment) as we can see consulting table 12:

Table 12: Comparison between SAS total and subscales mean values regarding variable gender over the several moments:

Total Scores SAS		Mean	N	F	Sig.
1 st moment (SAS1 st)	<i>Female</i>	43,47	378	32,247	,000
	<i>Male</i>	39,62	275		
2 nd moment (SAS2 nd)	<i>Female</i>	41,36	135	6,680	,010
	<i>Male</i>	38,57	97		
3 rd moment (SAS 3 rd)	<i>Female</i>	42,97	48	4,651	,034
	<i>Male</i>	38,41	37		
SAS Subscales Scores		Mean	N	F	Sig
Motor Anxiety 1 st moment (MASAS1 st)	<i>Female</i>	7,26	390	18,927	,000
	<i>Male</i>	6,53	278		
Cognitive anxiety 1 st moment (CASAS1 st)	<i>Female</i>	8,75	390	14,430	,000
	<i>Male</i>	8,01	278		
Cognitive anxiety 2 nd moment (CASAS2 nd)	<i>Female</i>	8,15	169	5,797	,017
	<i>Male</i>	7,50	121		
Cognitive anxiety 3 rd moment (CASAS3 rd)	<i>Female</i>	8,50	76	4,555	,035
	<i>Male</i>	7,60	57		
Vegetative anxiety 1 st moment (VASAS1 st)	<i>Female</i>	15,26	384	26,853	,000
	<i>Male</i>	14,09	279		
Vegetative anxiety 3 rd moment (VASAS3 rd)	<i>Female</i>	15,16	76	5,095	,026
	<i>Male</i>	13,98	57		
CNS anxiety 1 st moment (CNSSAS1 st)	<i>Female</i>	3,53	392	12,899	,000
	<i>Male</i>	3,15	280		
CNS anxiety 2 nd moment (CNSSAS2 nd)	<i>Female</i>	3,48	170	6,622	,011
	<i>Male</i>	3,07	121		

Respecting to the age variable, when compared the mean of CNS anxiety (1st moment) we verify that subjects between 61-70 and 41-50 have higher values; when compared the motor anxiety subscale mean (2nd and 3rd moment), we found that older subjects (age between 61 and 80 years) are those with higher average (Table 13).

Table 13: Comparison between SAS total and subscales mean values regarding variable age over the several moments:

Moments	Subscales		Mean	N	F	Sig.
1 st moment	CNS anxiety CNSSAS1 st	17-30	3,38	262	2,880	0,014
		31-40	3,16	229		
		41-50	3,60	73		
		51-60	3,51	55		
		61-70	3,94	33		
		71-80	3,43	7		
2 nd moment	Motor Anxiety MASAS2 nd	17-30	6,82	111	2,247	0,050
		31-40	6,38	99		
		41-50	7,18	28		
		51-60	6,77	26		
		61-70	8,06	16		
		71-80	7,77	3		
3 rd moment	Motor Anxiety MASAS3 rd	17-30	6,35	48	2,433	0,039
		31-40	6,00	45		
		41-50	6,87	15		
		51-60	7,50	14		
		61-70	8,29	7		
		71-80	8,00	1		

Concerning marital status, it was found significant differences, at 1st moment, for vegetative anxiety subscale ($t = 2.996$; $df = 4$; $p = 0.018$): widow individuals had the highest average and, at 3rd moment, six months after disclosure, married subjects had the highest averages in the SAS total mean (table 14).

Table 14: Comparison between the mean values of the SAS subscales regarding the variable marital status over the several moments:

Moments	Subscales/Totals		Mean	N	F	Sig.
1 st moment	Vegetative anxiety	Single	14,52	336	2,996	0,018
		Married	14,94	294		
		Divorced	13,92	12		
		Widow	17,10	10		
3 rd moment	Total SAS	Single	38,48	46	4,230	0,018
		Married	44,24	38		
		Divorced	0	0		
		Widow	0	0		

Finally, it was found significant values when comparing the total SAS and subscales SAS means with the variable type of disease.

As shown by the observation of Table 15, at 1st moment, only the CNS anxiety subscale presents significant values, indicating that the subjects who performed the HD PST as having the highest values.

At 2nd, 3rd and 4th moments, after disclosure, MJD subjects are those having significantly higher values in SAS subscales and also in the SAS total score, three weeks after disclosure, presenting total scores (>40 points) revealing clinical anxiety.

Table 15: Comparison between the mean values of the SAS totals and subscales with the variable type of disease over the several moments:

Moments	Subscales/Totals		Mean	N	F	Sig.
1st moment	CNS anxiety	<i>FAP</i>	3,34	574	3,019	0,050
		<i>MJD</i>	2,75	8		
		<i>HD</i>	3,66	90		
2 nd moment	Total SAS	<i>FAP</i>	39,80	195	4,194	0,016
		<i>MJD</i>	51,25	4		
		<i>HD</i>	41,17	33		
	Cognitive anxiety	<i>FAP</i>	7,83	247	3,839	0,023
		<i>MJD</i>	11,00	4		
		<i>HD</i>	7,82	39		
3 rd moment	Motor Anxiety	<i>FAP</i>	6,28	104	5,154	0,007
		<i>MJD</i>	8,50	4		
		<i>HD</i>	7,48	25		
4 th moment	CNS anxiety	<i>FAP</i>	2,73	49	5,183	0,008
		<i>MJD</i>	5,00	2		
		<i>HD</i>	3,25	16		

3.6. Predictors of the Self-Rating Anxiety Scale of Zung (SAS)

We intend to know the predictive value of some socio-demographic and other variables that could take a explicative character to the values found in the SAS scale over the four evaluation moments and for the three studied diseases.

Thus, we performed the multiple linear regression analysis using stepwise estimation method [22] for the total scores of the SAS scale, as well as for cognitive, motor, vegetative and CNS SAS subscales. We considered the socio-demographic variables as independent variables.

Analyzing table 16, we can see that gender is the variable that has a higher predictive value in the regression equation explaining 4% of the dependent variable Total SAS variance, at 1st moment. The final equation is made by the independent variables gender and test result (R^2

=0,51, $F = 17,849$, $df = 2$, $p = 0,000$) explaining, overall, 5.1% of the total SAS score variance, at 1st moment (table16).

Table 16: Multiple linear regression analysis for variables predicting the TotalSAS 1st moment

MODEL	VARIABLE	B	SE	β
1	Gender	-3,817	,688	-,216**
2	Gender	-3,900	,687	-,220**
	Test Result	-1,327	,612	-,084*

$R^2=.04$ step 1; $\Delta R^2=.05$ step 2; ** $p<,010$, * $p<,050$

It was also found that the independent variable gender is the one with the most predictive power in the regression equation, explaining 2% of the dependent variable Total SAS variance, at 2nd moment; the final equation is made by the independent variables gender, type of disease and test result ($R^2=0,06$, $F = 4,644$, $df = 3$, $p = 0,004$) explaining, overall, 6% of the total SAS score variation, at 2nd moment (table17).

Table 17: Multiple linear regression analysis for variables predicting the TotalSAS 2nd moment

MODEL	VARIABLE	B	SE	β
1	Gender	-2,520	1,114	-,151*
2	Gender	-2,412	1,105	-,144*
	Type of Disease	2,767	1,276	,143*
3	Gender	-2,611	1,103	-,156*
	Type of Disease	3,161	1,283	,164
	Test Result	-2,012	1,020	-,132

$R^2=.02$ step 1; $\Delta R^2=,04$ step 2 $\Delta R^3=,06$ step 3, ; ** $p<,010$, * $p<,050$

Analyzing table 18, we can see that the independent variable, marital status, shows the highest predictive value in the regression equation, explaining 9% of the dependent variable Total SAS variance, at 3rd moment; the final equation is made by the independent variables marital status, gender and test result ($R^2=0,21$, $F = 6,804$, $df = 3$, $p = 0,000$) which explain, overall, 21% of the total SAS score variation, at 3rd moment (table 18).

Table 18: Multiple linear regression analysis for variables predicting the TotalSAS 3rd moment

MODEL	VARIABLE	B	SE	β
1	Marital Status	5,577	2,021	,293**
2	Marital Status	5,540	1,976	,291**
	Gender	-4,514	2,064	-,227*
3	Marital Status	6,237	1,927	,324**
	Gender	-5,565	2,034	-,280**
	Test Result	-5,589	2,153	-,268*

$R^2=.09$ step 1, $\Delta R^2=.14$ step 2, $\Delta R^2=.21$ step 3 ; ** $p<.010$, * $p<.050$

Then, we conducted linear regression analyzes for all SAS subscales and for all the evaluation moments considered. These analyzes yielded the following significant results:

For the cognitive anxiety subscale, it was found that the independent variable gender was the only one that had predictive value in the regression equation ($R^2 = 0.20$, $F = 13.032$, $df = 1$, $p = 0.000$), explaining 2% of the variance at 1st moment. The same can be said, for the same dependent variable, at 2nd moment, the independent variable gender continued to explained 2% of the variance ($R^2 = 0.20$, $F = 5.756$, $df = 1$, $p = 0.017$). Concerning yet this dependent variable, at 3rd moment, we observed that the independent variable type of disease was the only one that explained 4% of the variance ($R^2 = 0.43$, $F = 5.722$, $df = 1$, $p = 0.018$).

It was verified that the independent variable gender was the only one that had predictive value in the regression equation ($R^2 = 0.27$, $F = 18.018$, $df = 1$, $p = 0.000$), by explaining 3% of the variance of the dependent variable motor anxiety subscale, at 1st moment. At 3rd moment, we found that the two independent variables type of disease and test results, together, explained 11% of the dependent variable motor anxiety subscale variance ($R^2 = 0.11$, $F = 7.892$, $df = 2$, $p = 0.001$).

For the dependent variable vegetative anxiety subscale, at 1st moment, the independent variables gender, test result, and marital status explained 6% of its variance ($R^2 = 0.06$, $F = 12.670$, $df = 3$, $p = 0.000$); at 3rd moment, the independent variables age and gender, together, explained 8% of the variance of this same dependent variable ($R^2 = 0.08$, $F = 5.610$, $df = 2$, $p = 0.005$); finally, at 4th moment, the independent variable marital status was the one that explained 9% of the variance.

At last, regarding the dependent variable CNS anxiety subscale, at 1st moment, the dependent variables gender and age, together, explained 3% ($R^2 = 0,03$, $F = 8,817$, $df = 2$, $p = 0,000$) of its variance; at 2nd moment, the independent variable gender, explained 2% of its variance ($R^2 = 0,02$, $F = 4,729$, $df = 1$, $p = 0,031$); finally, at 4th moment, the independent variable type of disease, explained 11% of its variance ($R^2 = 0,11$, $F = 8,191$, $df = 1$, $p = 0,006$).

4. DISCUSSION

We have found that the number of patients leaving the protocol over one year was quite high and this can be the principal limitation of this study; thus, this can bias the conclusions we draw from the data obtained. We found that, proportionally, the number of carriers increases and non carriers decreases over protocol, i.e., the carriers remain in the protocol more than non carriers; therefore, it is necessary to take into account this point as one of the limitations of this study.

The descriptive analysis, such as a previous study of measurement of scale to portuguese population [19], revealed that female had higher values of anxiety symptoms. The pre-test (1st moment) recorded higher values for both genders, although for women values were indicative of clinical anxiety (score ≥ 40) and men were on the border between normal and pathological anxiety. For both groups it can be stated that anxiety decreased over four assessment moments.

We also obtained results quite acceptable for internal consistency, since the α values were always, for all moments and groups considered, very close to 0.80, leading us to conclude that this instrument is reliable for the studied population.

By examining the 20 items scale, we find that women, in the pre-test (1st moment), revealed a higher level of restlessness, pessimism and fear, and a greater pain associated with the presence of a higher generalized tension (head, neck and back); these findings seem to corroborate the presence of the total scores inducing anxiety symptoms, even before the completion of the TPS, as said in previous paragraph. Higher values of anxiety symptoms at the beginning of PST, in women, could mean that pre-test (1st moment) itself may be a trigger of anxiety disturbance, as well as other studies have mentioned, supporting the need for psychological support since the beginning of the genetic counseling PST process [23,24].

Three weeks after PST disclosure (2nd moment), women continued to show a greater presence of items answered with options-inducing presence of anxiety symptoms, in particular, revealing more likely to present sleep disorders.

These data, i.e., the reduction of anxiety score during the protocol (mostly, from 1st moment to 2nd moment, first post-test immediately after the PST communication), also seem to indicate that the PST brings advantages in reducing the uncertainty and self control effects for the disease to which the at-risk individual decides to make the test [15,16,25].

Considering the anxiety total scores and subscales values regarding socio-demographic variables, some significant results were found:

Thus, with respect to gender variable it was found that women had, over the several moments, significantly higher values than men for total SAS questionnaire and for motor anxiety subscale (1st moment), for cognitive anxiety subscale (1st, 2nd and 3rd moments), for vegetative anxiety subscale (1st and 3rd moment), and for CNS anxiety subscale (1st and 2nd moment).

Respecting to the age variable, when compared the mean of CNS anxiety (1st moment) we verify that subjects between 61-70 and 41-50 have higher values; when compared the motor anxiety subscale mean (2nd and 3rd moment), we found that older subjects (age between 61 and 80 years) are those with higher average. This can be explained, first, according to the SAS scale normalization studies for the portuguese population, there is a greater tendency for older individuals present higher values of anxiety [26]; second, the age of these subjects (between 40 and 51 years) is approaching the age mean considered to the beginning of this late on-set diseases first symptoms, that can lead to higher anxiety values.

Considering marital status, we found a tendency for widow subjects had the highest average in the vegetative anxiety subscale at pre-test (1st moment); this result seems to point to the hypothesis that people at risk and more alone may have greater tendency for a higher level of anxiety symptoms. Widowhood may be relate to the perceived lack of effective care, by becoming more difficult the existence of a future caregiver. The fact that, in the divorced group, we did not observe the same trend, can be explained with the age factor, i.e., widows tend to be older people. After 6 months of PST disclosure (3rd moment), the married subjects group had higher total anxiety, compared with the single individuals (note that this moment

assessed only subjects with these two marital status); therefore, it may be the existence of a partner or objectives of having a child, significant factors to induce higher values of anxiety, since it was widely studied the importance of partners in the at-risk and/or ill patients for HD [8,27].

Finally, when we compared the total scores and subscales means regarding the type of disease variable, we found significant values for the CNS anxiety subscale, in the pre-test, for HD; this may indicate greater anxiety for those at risk for this disease, given the severity of their clinical condition. This may also be related to some HD carriers psychopathological symptoms, that may already be manifesting at the beginning of the PST protocol (1st moment). This aspect concerning the disease severity might explain why, at all post-test moments (2nd, 3rd and 4th moments), the HD subjects continued to reveal superior anxiety results, only being surpassed by the MJD subjects (however, MJD group were not significant). Subjects who performed the test for FAP showed lower values, perhaps because they have hope on the drug treatment in the near future or in the currently available solution, the liver transplantation, in order to wage disease progression, both solutions nonexistent for HD or MJD [3,28].

Regarding test result variable, there were no statistically significant results, as previous studies were indicated for HD: knowledge of carrier or non-carrier status does not seem to bring a negative psychological impact on individuals [7,8,28].

Several studies have indicated the importance of the socio-demographic variables predictive character for population that performs the PST [3,6,7,8,16,28] for the establishment of more effective interventions in those individuals identified as vulnerable. This study identified variables such as gender, type of disease, marital status as having some predictive value with respect to what can be expected about future anxiety symptoms presented along the several assessed moments. For this reason, the need for a personalized and careful monitoring to each individual who performs a PST protocol remains a substantial ethical principle in conducting such genetic tests [2,3].

5. CONCLUSION

We found a decrease in mean values over the four evaluations moments regarding total scores obtained by applying the Self-Rating Anxiety Scale of Zung (SAS), evidencing that

subjects have higher values before pre-symptomatic test (1st moment) than in the several post-testing moments (2nd, 3rd and 4th moments), mainly a year after knowing their genetic status. However, for the female population, the SAS mean scores revealed a result of clinical anxiety (>40 points) from the pre-test (1st moment), only decreasing to non clinical scores a year after PST disclosure (4th moment).

The inherent characteristics of each disease here studied, as well as the knowledge of the genetic status – to be or not to be a carrier - do not appear to significantly influence the presence of anxiety disorder. However, we find a lower trend in subject's average who took the PST for FAP.

The variables gender, age and marital status, showed an oscillating weight in the anxiety scores verifying that female have higher values, as well as the older subjects or those who are closer to the beginning of the first symptoms; widows also had the highest anxiety scores.

Although, from a clinical point of view, we have not found values indicating anxiety disorder, we can conclude however that pre-symptomatic test for studied diseases causes a considerable anxiety level, since the averages were always very close to the cutoff point of the SAS.

REFERENCES

1. International Huntington Association and World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Disease. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *J Med Genet* 1994; 31: 555-559.
2. Sequeiros J. Aconselhamento genético e teste preditivo na Doença de Machado-Joseph. In: Sequeiros J, ed. *O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph*. Porto: UnIGENE, IBMC, 1996.
3. Paneque HM, Prieto AL, Reynaldo RR, Cruz MT, Santos FN, Almaguer ML, et al. Psychological aspects of presymptomatic diagnosis of spinocerebellar Ataxia type 2 in Cuba. *Community Genet* 2007; 10: 132–139.
4. Lerman C. Psychological aspects of genetic testing: introduction to the special issue. *Health Psychology* 1997; 16 (1): 3-7.
5. Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Van Den Berghe H. Non-participation in predictive testing for Huntington's Disease: individual decision-making, personality and avoidant behavior in the family. *Eur J Hum Genet* 1997; 5: 351-363.

6. Almqvist EW, Bloch M, Hayden M. A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington Disease. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1293-1304.
7. Codori A, Slavney PR, Brandt J. Predictors of psychological adjustment to genetic testing of Huntington's Disease. *Health Psychology* 1997; 16 (1): 36-50.
8. Tibben A, Timman R, Bannink E, Duivenvoorden H. Three years follow-up after presymptomatic testing for Huntington's Disease in tested individuals and partners. *Health Psychology* 1997; 16(1): 20-35.
9. Sequeiros J. Genética clássica e genética molecular na Doença de Machado-Joseph. In: Sequeiros J, ed. *O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph*. Porto: UnIGENe, IBMC, 1996.
10. Saraiva M J, Costa P. Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese type: phenotype and genotype. In: Sales Luís ML, ed. *Symposium on Peripheral Neuropathies*. Lisboa, 1986: 207- 212.
11. Lopes A, Fleming M. Doença somática e organização psíquica: reflexões a partir da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. *Revista Portuguesa de Psicanálise* 1996; 15:93-100.
12. Lopes A, Fleming M. Aspectos psicológicos da Polineuropatia Amiloidótica Familiar: a trama subterrânea intergeracional. *Brotéria Genética* 1998; XIX (XCIV): 183-192.
13. Lêdo S. O primeiro dia do resto de suas vidas. Alguns aspectos psicológicos da Paramiloidose. MSc Thesis. Lisbon: ISPA, 2002.
14. Leite A. Determinantes Psicossociais da Adesão ao Teste Pré-Sintomático em Doenças Neurológicas Hereditárias de Aparecimento Tardio. PhD Thesis. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, 2006.
15. Paneque HM, Lemos C, Sousa A, Velázquez PL, Fleming M & Sequeiros J. Role of the disease in the psychological impact of pre-symptomatic testing for SCA2 and FAP ATTRV30M: experience with the disease, kinship and gender of the transmitting parent. *J Genet Counsel*, 2009; 18: 483–493.
16. Rolim L, Leite A, Ledo S, Paneque M, Sequeiros J & Fleming M. Psychological aspects of pre-symptomatic testing for Machado-Joseph disease and familial amyloid polyneuropathy type I. *Clin Genet*, 2006; 69(4): 297–305.
17. Sequeiros J. História da Doença de Machado-joseph. In Sequeiros J, ed. *O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph*. Porto: UnIGENe, IBMC, 1996.
18. Coutinho P (1996). Aspectos clínicos, história natural e epidemiologia na Doença de Machado-Joseph. In Sequeiros J, ed. *O teste preditivo da Doença de Machado-Joseph*. Porto. UnIGENe, IBMC, 1996.
19. Vaz Serra A, Ponciano E, Relvas J. Aferição da Escala de Auto-avaliação de Ansiedade de SAS, numa amostra da população portuguesa-II- Sua avaliação como instrumento de medida. *Psiquiatria Clínica*, 1982; 3(4): 203-213.
20. Zung W. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics*, 1975; 12: 371-379.
21. Norusis MJ. *PASW Statistics 19 Guide to Data Analysis*. Inc. SPSS. Publisher: Pearson, 2011.
22. Pestana MH & Gageiro JN. *Análise de dados para Ciências Sociais – A complementaridade do SPSS*. Lisboa: Edições Sílabo, 1998.
23. Sequeiros J. Prenatal diagnosis of late-onset diseases. *Progresos en Diagnóstico Prenatal*, 1998; 10(4): 218-220.

24. Weil J. Psychosocial genetic counseling in the post-nondirective era: A point of view. *J Genet Counsel*, 2003; 12(3): 199-211.
25. Almqvist EW, Brinkman RR, Wiggins S, Hayden MR; Canadian Collaborative Study of Predictive Testing. Psychological consequences and predictors of adverse events in the first 5 years after predictive testing for Huntington's disease. *Clin Genet*, 2003 Oct;64(4):300-9.
26. Ponciano E, Vaz Serra A & Relvas J. Aferição da Escala de Auto-avaliação de Ansiedade de SAS, numa amostra da população portuguesa-I.- Resultados da aplicação numa amostra de população normal. *Psiquiatria Clínica*, 1982; 3(4): 191-202.
27. Richards F, Williams K. Impact on couple relationships of predictive testing for Huntington disease: a longitudinal study. *Am J Med Genet*, 2004; 126(A): 161-169.
28. DudokdeWit AC, Tibben A, Duivenvoorden HJ, Niermeijer MF, & Passchier J. Predicting adaptation to presymptomatic DNA testing for late onset disorders: who will experience distress? Rotterdam Leiden Genetics Workgroup. *Journal of Medical Genetics*, 1998; 35(9): 745–754.

Artigo 2 – Depression levels in Pre-symptomatic Testing for Neurodegenerative Diseases: a psychological point of view.

Lêdo, S., Leite, A., & Sequeiros, J.

Journal of Life Medicine, 2(2): 39-50, 2014.

Conforme original, ver anexo 6.

Depression levels in Pre-symptomatic Testing for Neurodegenerative Diseases: a psychological point of view

Susana Lêdo, Ângela Leite and Jorge Sequeiros

ABSTRACT

The psychological impact of pre-symptomatic testing for some late-onset diseases is still an important topic of study, particularly in the Portuguese population, since there are not many studies published in this field. In a retrospective study, we have investigated the psychological impact, concerning depression indicators, of pre-symptomatic testing (PST) for 3 autosomal dominant late-onset diseases: Huntington disease (HD), Machado-Joseph disease (MJD) and familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) ATTRV30M. The study included 686 subjects: 586 (85.4%) were at-risk for FAP ATTRV30M, 92 (13.4%) for HD and 8 (1.2%) for MJD. Among all, 352 received a mutation-carrier result, and 305 a non-carrier result. The majority were women (58.6%). Mean age was 36.3 years (SD, 11,8). Most (50.9%) were single, while 44.5% were married or living with a partner.

The Beck Depression Inventory (BDI) was completed before testing and again three weeks, six months and one year after results. Depression scores decreased significantly during the post-testing period, although carriers showed higher values than non-carriers.

Keywords: Depression, BDI, subscales, FAP ATTRV30M, Huntington disease, Machado-Joseph disease

INTRODUCTION

There are numerous diagnostic and pre-symptomatic tests (PST) for hereditary diseases [1,2,3]. In late-onset neurological disorders (LOND), as Huntington disease (HD), Machado-Joseph disease (MJD) and familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) ATTRV30M, the PST will predict accurately if a person will develop symptoms at some time in the future [2,4,5]. The Centre for Predictive and Preventive Genetics (CGPP), at IBMC, provides a counselling protocol for PST of LONDS, with a multidisciplinary team (clinical geneticists and genetic counsellor, clinical psychologists, neurologists, psychiatrist, nurse and social worker).

This counselling protocol for PST in neurodegenerative diseases is a national reference model for genetic counselling and psychosocial evaluation and support, for persons at risk for these severe, progressive and debilitating diseases, that have currently no proven effective treatment or cure [2,6].

HD, MJD and FAP ATTRV30M are three examples of autosomal dominant neurodegenerative diseases. Each may manifest with a broad spectrum of symptoms [6].

HD is the most studied [5,7,8,9], and its predictive test began to be offered by linkage analysis in 1986, in Canada and the USA [1,10], with direct mutation detection during the 1990's [7-9]. MJD and FAP ATTRV30M have a particularly high prevalence in Portugal. MJD is a cerebellar ataxia, with associated progressive external ophthalmoplegia, extrapyramidal, pyramidal and peripheral signs [11-13]. The V30M mutation in TTR FAP leads to a systemic deposition production of amyloid [14], with a sensorimotor and autonomic peripheral neuropathy [15,16].

FAP ATTRV30M has a slightly earlier onset (mostly 25-35 years, in the classical form), MJD and HD have onset of the first symptoms at a mean around 40 years of age [6]. While FAP ATTRV30M and MJD have mainly neurological symptoms, in HD behavioural problems and cognitive decline are also part of the clinical picture. On the other hand, liver transplantation [17] and, now, some new drug treatments [18] recently came to offer some hope for the families affected with FAP ATTRV30M; MJD and HD still have no treatment, though several clinical trials are still ongoing.

Some psychosocial studies have been done, at CGPP, in these patients and their relatives at-risk [6,19,20,21]. Lêdo [17] studied FAP ATTRV30M carriers, one year after knowing their genetic status, and concluded that there had been no significant emotional distress or feelings of hopelessness. Other studies with subjects at risk for FAP ATTRV30M, HD and MJD pointed to the existence of a psychological well-being and a better health perception than in control subjects [5,6,20]. Also, psychosocial genetic studies were based on the genetic counselling experience of more than 10 years, in individuals at risk [6,24,25]. There has been research published on the importance of contact time with the disease and the parental figures in the psychological impact of PST [21]. In spite of many studies, there are still issues to be elucidated regarding the impact of undergoing PST to these adulthood onset diseases. Studies relating the psychological impact with the nature of the disease, test results and other variables, such as cultural and socio-demographic profile continue to be needed. The objectives of this research were to investigate (1) the depression indices before PST and three weeks, six months and one year after receiving the results; and (2) differences in this impact impact related with the type of the disease, a carrier or non-carrier status, and various demographic variables.

MATERIALS AND METHODS

Type of study

This was a retrospective study, compiling data from medical records of all subjects at-risk who underwent PST for MJD, HD and FAP ATTRV30M, at CGPP, between 2000 and 2010. All had been fully counselled and informed about the purpose of this research, during their PST protocol procedure, and consented in writing to the use of their data for this research.

Subjects came for PST on their physicians advice after a proband was known in the family, or because other relatives had already been tested at CGPP. Inclusion criteria were (1) to be at a 50% risk (after an affected or carrier parent had been molecularly confirmed), or at 25% risk (if the potentially transmitting parent was deceased); and (2) not showing relevant neurological symptoms.

Subjects

Of the 686 subjects of the initial sample, 40 dropped out after registration and the PST without underwent the psychological evaluation; out of the remaining 646, 586 (about 85.4%) were at risk for FAP ATTRV30M, 92 (13.4%) for HD and 8 (1.2%) for MJD. Of the total, 58.6% were women. Mean age was 36.3 years (SD, 11.8); 50.9% were single and 44.5% were living with a partner. Of these 646 subjects, 25 did not receive results, 352 received a mutation carrier result and 305 patients had a mutation negative result.

There were no significant differences in distribution of men and women in relation to age ($\chi^2_{15} = 636-939$; $p=0.362$), marital status ($\chi^2_2 = 5.733$; $p=0.057$) or test result ($\chi^2_2 = 2.446$; $p=0.294$).

Table 1. Study sample along the 4 times studied

Time	n	Gender	Age (yrs)	Marital status	Disease	Test result
T0	646	Female: 378 (58,5%)	Mean: 36.2 SD: 11.8	Single: 328 (50,8%)	FAP: 557 (86,2%)	Carrier: 283 (43,8%)
		Male: 268 (41,5%)	Range: 14-79	Married: 288 (44,6%)	HD: 81 (12,5%)	Non-carrier: 334 (51,2%)
T1	284	Female: 166 (58,5%)	Mean: 36.4 SD: 11.9	Divorced: 11 (1,7%)	MJD: 8 (1,2%)	Unknown: 29 (4,5%)
		Male: 118 (41,5%)	Range: 14-78	Widow: 9 (1,4%)		
T2	127	Female: 70 (55,1%)	Mean: 36.5 SD: 11.4	Unknown: 10 (1,6%)		
		Male: 57 (44,9%)	Range: 21-72	Single: 145 (51,1%)	FAP: 243 (85,6%)	Carrier: 138 (48,6%)
T3	64	Female: 35 (54,7%)	Mean: 37.1 SD: 11.7	In a couple: 127 (44,7%)	HD: 37 (13%)	Non-carrier: 138 (48,6%)
		Male: 29 (45,3%)	Range: 21-69	Divorced: 4 (1,4%)	MJD: 4 (1,4%)	Unknown: 8 (2,8%)
T4	127	Female: 70 (55,1%)	Mean: 36.5 SD: 11.4	Widow: 4 (1,4%)		
		Male: 57 (44,9%)	Range: 21-72	Unknown: 4 (1,4%)		
T5	64	Female: 35 (54,7%)	Mean: 37.1 SD: 11.7	Single: 62 (48,8%)	FAP: 103 (81,1%)	Carrier: 75 (59,1%)
		Male: 29 (45,3%)	Range: 21-69	In a couple: 61 (48,0%)	HD: 21 (16,5%)	Non-carrier: 49 (38,6%)
T6	64	Female: 35 (54,7%)	Mean: 37.1 SD: 11.7	Divorced: 0 (0%)	MJD: 3 (2,4%)	Unknown: 3 (2,4%)
		Male: 29 (45,3%)	Range: 21-69	Widow: 2 (1,6%)		
T7	64	Female: 35 (54,7%)	Mean: 37.1 SD: 11.7	Unknown: 2 (1,6%)		
		Male: 29 (45,3%)	Range: 21-69	Single: 31 (48,4%)	FAP: 47 (73,4%)	Carrier: 36 (56,3%)
T8	64	Female: 35 (54,7%)	Mean: 37.1 SD: 11.7	In a couple: 29 (45,3%)	HD: 16 (25%)	Non-carrier: 25 (39,1%)
		Male: 29 (45,3%)	Range: 21-69	Divorced: 0 (0%)	MJD: 1 (1,6%)	Unknown: 3 (4,7%)
T9	64	Female: 35 (54,7%)	Mean: 37.1 SD: 11.7	Widow: 2 (3,1%)		
		Male: 29 (45,3%)	Range: 21-69	Unknown: 2 (3,1%)		

In Table 1, we can see that the number of subjects, which decreased over time. The retention rate at 3 weeks post-testing was 44.0%, at six months post-testing was 19.7%, and at one year post-testing was 9.9%.

At time 0 (T0, pre-test), there are 40 subjects who underwent the PST but did not respond to BDI; mostly are women (60%), single, with mean age of 36,3 years and with a PST result of carrier. The fact of not underwent the psychological evaluation may be due to socio-cultural reasons (low education, difficulty reading, understand or answer the questions) and issues of personal nature (subjects did not want to respond to the psychological test); perhaps these subjects were not so prepared to accomplish the PST as their first approach caused them any trouble. Among the remaining times, we also found decreased in the number of subjects; nevertheless, there are common characteristics in these samples of the remaining moments: samples have mostly women with a mean age about 36 years (standard deviation about 11 years), subjects are mostly married or single (in equivalent parts) and mainly at risk for FAP ATTRV30M. At time 1, subjects are mostly non carriers, but as time passes by at evaluation protocol, the number of carriers increases and decreases the number of non-carriers, it means, the carriers are those who mostly remain in the protocol.

Procedure

In the context of the protocol for genetic counselling and psychosocial assessment, each subject answered the BDI questionnaire at four moments in time: (1) pre-test (T0): initial psychological evaluation, which included knowing their motivations for undergoing PST, exploring the decision-making processes and coping mechanisms, and detection of emotional states that could prevent a healthy adaptation to the test result; and (2) three weeks (T1), (3) six months (T2) and (4) one year (T3) after communication of the test result. Interviews were conducted by a clinical psychologist, who applied the depression scale and introduced the data in a database. These time intervals were chosen due to previous studies on HD [4,6,10]. Social and demographic variables (gender, age and marital status) and medical history were also collected at the first psychological assessment.

The variable *depression* was assessed by the version of the BDI translated and validated for the Portuguese population [24, 25]. This scale identifies depression issues, such as sadness, pessimism, sense of failure, dissatisfaction and guilt, expectation of punishment, suicidal ideation, tearfulness,

irritability, social withdrawal, indecisiveness, body image distortion, insomnia, fatigue, weight loss, somatic preoccupation and loss of libido [24]. It consists of 21 groups (with four or five statements each, from which the subject has to choose one) intended to cover all the symptoms of depression. The maximum score is 63 (severe depression), and the minimum is zero; a final value equal to or greater than 10 may be indicative of depression; a final value of four or less may signify a possible denial of the subject of his depressive state.

Data Analysis

The statistical analysis was performed using the SPSS software package v.19.0 [26]. We used descriptive statistics (frequency, mean, standard deviation, range); bivariate statistics (ANOVA, Pearson correlation coefficients); prediction of numerical results (multiple linear regression, stepwise method) and prediction for the identification of groups (factor analysis and discriminant analysis).

RESULTS

Analysis of the general frequency of BDI item used for the 4 evaluation stages

We analysed the 21 descriptive items of the scale for the total sample, from T0 to T3 (Table 2). At the first evaluation (T0, pre-test) women felt significantly sadder than men and externalized more this emotion through crying. Men showed more punishment feelings than women.

At T1, three weeks after knowing the outcome of the PST, women were sadder than men, but also showed more pessimism and feelings of guilt (Table 3). At T3 and T4, six and 12 months after results disclosure, women still presented a higher percentage of symptomatic responses for almost all items, although the difference was not statistically significant.

Table 2. Results of BDI for the total sample, women and men

Item	T0 (pre-test)			T1 (3 wks after test results)														
	Total			Women			Men			Total			Women			Men		
	mean	SD	%	mean	SD	%	mean	SD	%	mean	SD	%	mean	SD	%	mean	SD	%
Sadness	.44	.10	21	.54**	1.10	22	.31	.81	17	.29	.81	15	.54*	1.10	17	.31	.81	13
Pessimism	.52	1.03	27	.55	1.05	28	.47	.99	25	.34	.82	20	.55**	1.06	24	.47	.99	14
Failure	.34	.77	20	.34	.78	20	.33	.76	20	.24	.66	45	.34	.78	16	.33	.76	12
Displeasure	.30	.71	18	.33	.73	20	.25	.68	15	.31	.75	19	.33	.74	20	.25	.68	19
Blame	.23	.67	14	.20	.60	13	.28	.76	16	.16	.59	8	.20	.60	12	.28**	.76	5
Punishment	.19	.53	14	.15	.45	12	.26*	.63	17	.09	.32	8	.15	.45	8	.26	.63	8
Self-disappointment	.13	.41	11	.12	.37	11	.15	.45	12	.09	.31	9	.12	.37	9	.15	.45	8
Self-criticism	.53	.81	39	.54	.84	39	.52	.76	39	.39	.65	33	.54	.84	33	.52	.76	34
Suicidal ideation	.18	.49	14	.18	.49	15	.17	.50	13	.08	.34	7	.18	.49	8	.17	.50	4
Crying	.39	.75	27	.45	.73*	35	.31	.77	18	.24	.59	19	.45	.74	23	.31	.77	13
Irritability	.50	.75	38	.52	.75	40	.48	.77	36	.46	.75	35	.52	.75	27	.48	.77	34
Loss of interest	.50	.60	46	.52	.59	48	.48	.60	44	.48	.53	47	.52	.59	48	.48	.60	45
Indecision	.29	.60	22	.30	.60	23	.29	.62	22	.16	.42	14	.30	.60	16	.29	.62	13
Appearance	.18	.52	13	.15	.46	11	.22	.58	16	.09	.37	8	.15	.46	6	.22	.58	9
Loss of energy	.27	.63	20	.28	.64	20	.26	.63	19	.23	.55	19	.28	.64	19	.26	.63	16
Changes in sleep	.45	.74	32	.49	.74	36	.38	.73	26	.32	.65	23	.49	.74	24	.38	.73	22
Fatigue	.32	.54	29	.33	.55	30	.29	.53	26	.28	.54	24	.33	.55	26	.29	.53	23
Changes appetite	.24	.53	21	.28	.56	23	.20	.47	17	.24	.50	21	.28	.56	20	.20	.47	22
Change weight	.23	.65	14	.24	.64	15	.22	.67	12	.22	.57	15	.24	.64	16	.22	.67	28
Health concerns	.38	.61	33	.13	.61	32	.39	.61	35	.27	.51	24	.38	.61	23	.39	.61	26
Loss of sexual interest	.21	.58	14	.25	.64	16	.16	.49	12	.19	.56	13	.25	.64	15	.16	.49	10

*p < 0.05, **p < 0.01

Table 3. Results of BDI at T3 and T4 for the total sample, women and men

Item	T3 (6 months after)									T4 (1 year after))								
	Total			Women			Men			Total			Women			Men		
	<i>M</i>	<i>SD</i>	%	<i>M</i>	<i>SD</i>	%	<i>M</i>	<i>SD</i>	%	<i>M</i>	<i>SD</i>	%	<i>M</i>	<i>SD</i>	%	<i>M</i>	<i>SD</i>	%
1- Sadness	.21	.70	11	.29	.82	13	.31	.81	7	.30	.82	15	.37	.94	16	.21	.62	14
2 – Pessimism	.36	.83	21	.37	.85	21	.47	.99	21	.23	.70	13	.27	.77	14	.17	.60	10
3 - Failure	.26	.70	15	.30	.78	16	.33	.76	13	.18	.52	13	.18	.56	13	.17	.47	14
4 - Displeasure	.17	.52	13	.14	.38	12	.25	.68	13	.27	.71	17	.29	.80	16	.24	.58	17
5 – Blame	.10	.48	6	.16	.62	9	.28	.76	2	.07	.26	8	.08	.27	8	.07	.26	7
6 - Punishment	.09	.31	8	.07	.26	7	.26	.63	10	.06	.30	5	.03	.16	3	.10	.41	7
7 - Disappointment with himself	.06	.27	6	.09	.32	7	.15	.45	3	.07	.27	8	.08	.27	8	.07	.26	7
8 - Self-criticism	.24	.50	20	.27	.50	25	.52	.76	15	.13	.34	13	.18	.39	18	.07	.26	7
9 - Suicidal ideation	.05	.22	5	.07	.26	7	.17	.50	2	.13	.42	11	.13	.41	11	.14	.44	10
10 - Crying	.25	.65	18	.28	.66	21	.31	.77	13	.19	.45	16	.21	.41	21	.17	.54	10
11 - Irritability	.44	.65	37	.47	.67	40	.48	.77	33	.36	.51	34	.34	.48	34	.38	.56	34
12 - Loss of interest	.39	.60	35	.44	.59	41	.48	.60	28	.34	.51	33	.37	.49	37	.31	.54	28
13 - Indecision	.16	.41	15	.21	.47	19	.29	.62	10	.13	.39	12	.11	.39	8	.17	.38	17
14 - Appearance	.11	.34	11	.09	.32	7	.22	.58	15	.15	.44	12	.16	.50	11	.14	.35	14
15 - Loss of energy	.28	.57	23	.29	.58	23	.26	.63	23	.30	.70	19	.29	.69	18	.31	.71	21
16 - Changes of sleep patterns	.28	.61	21	.31	.65	23	.38	.73	20	.19	.50	15	.24	.59	16	.14	.35	14
17 - Fatigue	.30	.48	30	.31	.49	30	.29	.53	30	.30	.58	25	.29	.52	26	.31	.66	24
18 - Changes appetite	.24	.59	17	.25	.61	18	.20	.47	17	.16	.51	11	.16	.50	11	.17	.54	10
19 - Change weight	.17	.51	12	.13	.43	10	.22	.67	15	.13	.34	13	.11	.31	11	.17	.38	17
20 - Health concerns	.26	.46	26	.26	.47	25	.39	.61	27	.34	.52	30	.29	.52	26	.41	.68	34
21 - Loss of sexual interest	.18	.53	13	.21	.54	16	.16	.49	10	.28	.67	19	.33	.72	22	.21	.62	14

Exploratory Factor Analysis

The number of factors extracted for the factorial analysis of the principal components by varimax rotation was chosen from Campos & Gonçalves [27]. The eigenvalues of the two factors (factor 1, cognitive-affective; and factor 2, somatic), at the pre-test phase, were respectively 5.93 and 1.54; at T1 these were 6.10 and 1.68; 5.62 and 2.18 at T2; and 8.36 and 1.99 at T3, respectively.

In Table 4, we see that correlation between these two factors, pre-test, was 0.54 (item 12 was not considered, since it has not saturated to threshold of 0.35). The correlation between these two factors, at T1, was 0.53 (items 2, 7 and 18 were not considered, since they saturated at both factors at very similar values).

The correlation between these two factors, at T2, was 0.45 (item 4 was not considered because of saturating two factors with similar values; in addition, items 6, 8 and 9 were not included because they did not attain the minimum of 0.35 in any of the factors). Correlation between these two factors, at T2, was 0.17 (items 16 and 19 were not considered, as they saturated at similar values; in addition, item 8 was not contemplated, because it did not reach the minimum value of 0.35, in any of the factors).

Table 4. Factorial analysis of principal components by varimax rotation method to the total sample at T0, T1, T2 and T3

Item	T0 (pre-test)		T1 (3 wks. after)		T2 (6 mo. after)		T3 (1 yr. after)	
	Factor 1 <i>Cognitive- affective</i>	Factor 2 <i>Somatic</i>	Factor 1 <i>Cognitive- affective</i>	Factor 2 <i>Somatic</i>	Factor 1 <i>Cognitive- affective</i>	Factor 2 <i>Somatic</i>	Factor 1 <i>Cognitive- affective</i>	Factor 2 <i>Somatic</i>
1- Sadness	.52	.26	.46	.31	.56	.19	.91	.05
2- Pessimism	.61	.27	.48	.45	.58	.32	.67	-.06
3- Failure	.62	.19	.75	.12	.50	.35	.55	.04
4- Displeasure	.60	.33	.56	.43	.64	-.02	.88	.02
5- Blame	.61	.16	.71	.22	.50	.42	.60	-.06
6- Punishment	.49	.03	.39	.12	.71	-.01	-.08	.73
7- Disappointment with himself	.65	.02	.35	.29	.28	-.01	.65	-.02
8- Self-criticism	.61	.03	.64	.07	.75	.10	-.07	.10
9- Suicidal ideation	.52	.23	.65	.03	.25	.02	.77	-.04
10- Crying	.48	.28	.44	.23	.09	.17	.69	.06
11- Irritability	.52	.29	.48	.25	.58	.28	.66	.28
12- Loss of interest	.29	-.02	.47	-.05	.48	.34	-.04	.73
13- Indecision	.56	.27	.52	.35	.52	.11	.58	-.05
14- Appearance	.52	.24	.15	.47	.68	.15	.79	.08
15- Loss of energy	.26	.63	.11	.76	-.15	.68	.61	.27
16- Changes of sleep patterns	.30	.48	.23	.60	.23	.72	.43	.45
17- Fatigue	.32	.58	.21	.73	.12	.62	.67	.14
18- Changes appetite	.06	.63	.35	.43	.27	.66	.26	.68
19- Change weight	-.20	.61	-.05	.49	.10	.55	.53	.46
20- Health concerns	.19	.43	.09	.55	-.12	.65	.70	.20
21- Loss of sexual interest	.14	.51	.23	.54	.25	.49	.87	-.02

Descriptive analysis for the four moments of assessment

We proceeded to the mean and standard deviation analysis of the results obtained from the BDI scores in four relevant times, for total sample and for women and men samples.

In Table 5, we can see that, the pre-test moment showed the highest values (global:

mean=6.73, SD=7.24; men: mean=6.20, SD=6.99; women: mean=7.10, SD=7.40). Women had always higher overall averages than men, over the four times, although not statistically significant (T1: $p=0.117$; T2: $p=0.174$; T3: $p=0.202$; T4: $p=0.914$).

Table 5. Results of the BDI for the various time points for the total sample, women and men

	Total		Women		Men	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
T0 (pre-test)	6.73 (<i>n</i> =646; $\alpha=0.86$)	7.24	7.10 (<i>n</i> =378; $\alpha=0.86$)	7.40	6.20 (<i>n</i> =268; $\alpha=0.86$)	6.99
T1 (3 wks)	5.11 (<i>n</i> =284; $\alpha=0.87$)	6.23	5.53 (<i>n</i> =166; $\alpha=0.89$)	6.98	4.51 (<i>n</i> =118; $\alpha=0.81$)	4.97
T2 (6 mo.)	4.47 (<i>n</i> =127; $\alpha=0.85$)	5.57	5.04 (<i>n</i> =70; $\alpha=0.86$)	6.26	3.78 (<i>n</i> =57; $\alpha=0.82$)	4.53
T3 (1 yr.)	4.23 (<i>n</i> =64; $\alpha=0.91$)	6.41	4.31 (<i>n</i> =35; $\alpha=0.91$)	6.50	4.14 (<i>n</i> =29; $\alpha=0.91$)	6.42

As the SD was high, we check the number of subjects who had scores higher than the cut-off of 10, at the four points in time: at T0, this number was of 159 (23.18%; mean=17.39, SD=6.54); at T1, we found 47 depressed subjects (6.85%; mean=16.47, SD=6.52); at T2 there were 17 (2.48%; mean=16.47, SD=4.94); finally, at T3, the number of depressed subjects was 5 (0.73%; mean=12.40, SD=10.92).

Comparison of the total means along the four evaluation moments

We used the *t* test for paired variables, in order to solve the problem of *missing cases*

observed from T1 to T4. We noted that the total average had decreased from T0 to T3, as we can see in Table 6

Table 6. Comparison of the values obtained from the application of BDI at T0, T1, T2 and T3					
<i>Comparison</i>	<i>mean</i>	<i>n</i>	<i>T</i>	<i>d.f.</i>	(two-tailed)
T1	7.28	267	5,62	266	0.000*
T2	5.11	267			
T 1	7.34	120	5,45	119	.000*
T 3	4.48	120			
T1	7.77	61	3,49	60	.001*
T4	4.26	61			
T2	4.87	109	1,00	108	.318
T3	4.42	109			
T2	5.28	47	,77	46	.446
T4	4.60	47			
T3	3.98	42	-,060	41	.956
T4	4.02	42			

* P<0.05

We found statistically significant differences in the total depression scores between T0 and T1, between T0 and T2, and between T0 and T3.

Comparison of the mean for subscales, with socio-demographic variables

Clinically, the mean BDI subscales revealed the absence of depressive disorder, since the mean values were below the cut-off point 10 (Table 7). We proceeded to compare these means regarding the socio-demographic variables, using the *ANOVA* test.

Table 7. Mean of BDI subscales along the four evaluation moments

Time	Subscales	n	mean	SD
T0	Cognitive-affective	663	4.18	5.46
	Somatic	663	2.10	2.49
T1	Cognitive-affective	289	2.92	3.86
	Somatic	286	1.62	2.38
T2	Cognitive-affective	141	2.39	3.61
	Somatic	140	1.66	2.30
T3	Cognitive-affective	64	3.25	5.72
	Somatic	67	0.57	0.96

Over the four evaluation periods, there were no significant values related to *gender* in any of the subscales, although, overall, women felt more depressed than men; the exception was the somatic subscale, at T2 and T1. The *marital status* did not show any significant values.

Nevertheless, divorced subjects tend to have higher average values than others. Regarding *age*

groups (Table 8) we obtained significant differences at T0 ($F=5.853$, $df=5$; $p=0.000$) and T1 ($F=5.270$, $df=5$; $p=0.000$), in the somatic subscale: mean depression was higher in older subjects. At T3, there a was significant increase of mean values of depression with advancing age, regarding the cognitive-affective subscale ($F=2.627$, $df=4$; $p=0.043$).

Table 8. Comparison between the mean values of BDI subscales with age groups at the four times

Times	Subscales		mean	n	F	P
T0	Cognitive-affective	17-30	4,41	259	0.904	0.478
		31-40	3,61	228		
		41-50	4,62	69		
		51-60	4,83	54		
		61-70	4,16	32		
		71-80	3,00	8		
	Somatic	17-30	1,89	258	5.853	0.000
		31-40	1,70	229		
		41-50	2,73	70		
		51-60	2,80	54		
		61-70	3,55	31		
		71-80	3,00	8		
T1	Cognitive-affective	17-30	2,83	110	1.655	0.546
		31-40	2,59	99		
		41-50	3,39	28		
		51-60	2,28	25		
		61-70	5,00	15		
		71-80	5,50	4		
	Somatic	17-30	1,41	109	5.270	0.000
		31-40	1,23	98		
		41-50	1,71	28		
		51-60	2,04	25		
		61-70	4,21	14		
		71-80	4,00	4		
T2	Cognitive-affective	17-30	2,69	49	1.107	0.360
		31-40	1,48	48		
		41-50	2,95	19		
		51-60	3,07	14		
		61-70	3,57	7		
		71-80	5,00	1		
	Somatic	17-30	1,63	48	1.088	0.370
		31-40	1,17	48		
		41-50	1,74	19		
		51-60	2,07	14		
		61-70	3,00	7		
		71-80	3,00	1		

T3	Cognitive-affective	<i>17-30</i>	1,76	21	2.627	0.043
		<i>31-40</i>	2,38	24		
		<i>41-50</i>	3,80	10		
		<i>51-60</i>	8,75	4		
		<i>61-70</i>	8,20	5		
		<i>71-80</i>	0,00	0		
	Somatic	<i>17-30</i>	0,52	21	0.523	0.719
		<i>31-40</i>	0,74	27		
		<i>41-50</i>	0,30	10		
		<i>51-60</i>	0,25	4		
		<i>61-70</i>	0,60	5		
		<i>71-80</i>	0,00	0		

In the pre-test evaluation, subjects at risk for FAP and for HD (Table 9), had significantly higher mean values in the cognitive-affective subscale than those subjects at risk for MJD, although this difference was not significant; nevertheless, three weeks after the announcement of the PST result (T1), subjects at risk for MJD showed higher values, in the same subscale, though the number of these were very small. Six months after PST result (T2), subjects at risk for MJD and HD had significantly higher values in the cognitive-affective subscale than those from FAP families ($F=4.392$, $df=2$; $p=0.014$), the same occurring at 12 months ($F=3.910$, $df=2$; $p=0.025$).

Table 9. Comparison between the mean values of BDI subscales with the type of disease over the four times:

	Subscales		mean	N	F	P
T0	Cognitive-affective	<i>FAP</i>	4,14	571	0.886	0.413
		<i>MJD</i>	2,13	8		
		<i>HD</i>	4,64	84		
	Somatic	<i>FAP</i>	2,02	570	1.897	0.151
		<i>MJD</i>	2,38	8		
		<i>HD</i>	2,58	85		
T1	Cognitive-affective	<i>FAP</i>	2,91	247	0.158	0.854
		<i>MJD</i>	4,00	4		
		<i>HD</i>	2,89	38		
	Somatic	<i>FAP</i>	1,52	244	1.564	0.211
		<i>MJD</i>	2,75	4		
		<i>HD</i>	2,13	38		
T2	Cognitive-affective	<i>FAP</i>	1,95	112	4.392	0.014
		<i>MJD</i>	4,75	4		
		<i>HD</i>	4,00	25		
	Somatic	<i>FAP</i>	1,47	111	2.042	0.134
		<i>MJD</i>	2,00	4		
		<i>HD</i>	2,48	25		
T3	Cognitive-affective	<i>FAP</i>	2,11	47	3.910	0.025
		<i>MJD</i>	8,00	1		
		<i>HD</i>	6,31	16		
	Somatic	<i>FAP</i>	0,57	49	0.239	0.788
		<i>MJD</i>	1,00	2		
		<i>HD</i>	0,50	16		

Regarding the *test result* (Table 10), although there were no significant differences, at T2 and T3, consultands found to be mutation carriers had higher mean values in the cognitive-affective subscale.

Table 10. Comparison between the mean values of BDI subscales with the test result for FAP

<i>Times</i>	<i>Subscales</i>		<i>mean</i>	<i>n</i>	<i>F</i>	<i>P</i>
T1	Cognitive-affective	<i>Non-carrier</i>	2,90	124	0,005	0,944
		<i>Carrier</i>	2,93	116		
	Somatic	<i>Non-carrier</i>	1,70	123	1,177	0,279
		<i>Carrier</i>	1,37	114		
T2	Cognitive-affective	<i>Non-carrier</i>	2,76	46	4,965	0,028
		<i>Carrier</i>	1,34	62		
	Somatic	<i>Non-carrier</i>	1,76	45	0,987	0,323
		<i>Carrier</i>	1,31	62		
T3	Cognitive-affective	<i>Non-carrier</i>	2,73	22	1,064	0,308
		<i>Carrier</i>	1,46	24		
	Somatic	<i>Non-carrier</i>	0,50	22	0,243	0,624
		<i>Carrier</i>	0,65	26		

The number of carriers and non-carriers, for each disease Six months after the PST result, non-carriers for FAP had higher scores than carriers, regarding the cognitive affective subscale ($F=4.965$, $df=1$; $p=0.028$); this trend continued one year after results . Regarding HD, although there we no significant results, we also found higher scores for non-carriers. As to MJD, there were only mutation carriers remaining in the study at T1, T2 and T3, and their number was too small.

Predictors of the Beck Depression Inventory (BDI)

We aimed to investigate the predictive value of variables that could explain the values found in BDI over the evaluation period for the three diseases. Therefore, we opted for a multiple linear regression analysis using a stepwise estimation method [26], the total scores of the BDI, as well as of its cognitive-affective and somatic subscales. We considered the socio-demographic data as independent variables. We could see that the type of disease is the variable that has the highest predictive value in the regression equation, explaining 4% of the variance of the BDI score, six months after PST result (T2). The *type of disease* and *test result* ($R^2=0.10$, $F=6.316$, $df=2$; $p=0.002$) explained, overall, 8.1% of variation of the score at T2 (Table 11).

Table 11. Multiple linear regression analysis

For variables predicting total BDI values at T2						
Model	Variable	B	SE	β	R ²	P
1	Type of disease	2.659	1.071	0.222*	0.04	<0.05
2	Type of disease	3,164	1,068	0.264**	.08	<,01
	Test result	-2,586	1,039	-0.222*		<,05
For variables predicting TotalBDI values at T3						
Model	Variable	B	SE	β	R ²	P
1	Type of disease	4,33	1,60	,328**	.09	<,01
For variables predicting Total BDI values at T0						
Model	Variable	B	SE	β	R ²	P
1	Age	0,04	0,01	0,17**	.03	<,01
2	Age	0,04	0,01	0,17**	.04	<,01
	Gender	-0,39	0,20	-0,08*		<,05
For variables predicting the BDI somatic subscale at T1						
Model	Variable	B	SE	β	R ²	P
1	Gender	0,05	0,01	0,24**	.06	<,01
For variables predicting the BDI cognitive-affective subscale at T2						
Model	Variable	B	SE	β	R ²	P
1	Type of disease	1,79	0,72	0,24*	.06	<,05
2	Type of disease	2,13	0,63	0,29*	.09	<,05
	Test result	-1,57	0,61	0,22**		<,01
For variables predicting the BDI cognitive-affective subscale at T3						
Model	Variable	B	SE	β	R ²	P
1	Type of disease	3,95	1,42	0,34**	.11	<,01

*p<0.05, **p<0.01

It was also found that the *type of disease* had a predictive power in the regression equation, explaining 32.8% of the variance of the BDI score at T3, one year after the test result ($R^2=0.11$, $F=7.345$, $df=1$; $p=0.009$). The *age* and *gender* had a predictive power ($R^2=0.04$, $F=12.027$, $df=1$; $p=0.000$), explaining 3.3% of the variance of the depression score, at T0 (pre-test). The *type of disease* and *test result* had predictive power ($R^2=0.10$, $F=7.591$, $df=2$; $p=0.001$), explaining 9.0% of the variance in the BDI cognitive-affective subscale, at T2 (Table 13). Lastly, the *type of disease* also presented a predictive value ($R^2=0.11$, $F=7.746$, $df=1$; $p=0.007$), explaining 11.3% of the variance of the BDI cognitive-affective subscale, one year after test results (T3).

DISCUSSION

The number of patients leaving the protocol over one year was very high. This can, of course, bias the conclusions we draw from the data obtained. On the other hand, carriers remain in the protocol more often than non-carriers; therefore, it is necessary to take into account as one of the limitations of this study.

From the descriptive analysis, as previous studies suggested [3,29], we found that women showed higher values of depression; this seems to corroborate studies that show that depression is more common among women [30].

In the pre-test phase, the mean values were higher, decreasing along time, a tendency observed for both genders. Similarly to other investigations [3,5,6,19,29,31], the mean values were always below the cut-off (score of 10) that would indicate a depressive disorder, suggesting the absence of a negative psychological impact resulting from the decision to take PST or its outcome. Also, as suggested before, this may be justified by a prior self-selection of those subjects who are more psychologically prepared [3,5,6,31], or the existence of a personality structure that has better defence mechanisms, or that represses all that may be disturbing to them, thus avoid thinking about a reality that causes psychic pain [19]. This last point is relevant if we consider that, in the original version of the BDI, the authors point to cases where a total score less than four may indicate a possible denial of the subject regarding his depressed state. Another limitation of this work was the absence of data about the subjects who were taking antidepressant or anxiolytic drugs.

We obtained acceptable results of internal consistency in the BDI scale, since the α values from T0 to T4, and for all groups of subjects, were greater than 0.80, meaning this was an instrument valid for this study population. It has high internal consistency, such as those found in standardization studies for Portuguese population [25] or other [37].

It is clear that women, in the pre-test phase, appear sadder than men, though men had more feelings of punishment; the women's experience of the PST included more exteriorization of emotions. In the first assessment after result disclosure (T1), women continued to show sadness (and pessimism) as the most evident feeling, while in men that was guilt, which seems to enhance the experience of punishment that followed the first step of PST.

The data may suggest that the higher values of depressive symptoms before PST may mean that the decision to undergo genetic testing is a trigger of emotions. This would corroborate the need for psychological support from the beginning of the genetic counselling process for PST, as suggested by Weil [32] and Sequeiros [33]. However, we lack a comparison with those who did not undergo PST. On the other hand, this also reinforces the idea that the genetic counselling protocol and PST offer an advantage, by reducing uncertainty and the gain of a sense of control regarding the disease [6,21,34], to those who decide to come for testing and complete it, regardless of the test results.

At all evaluation periods, the cognitive-affective and somatic essentially took into account the values found. This is very similar to non-clinical samples collected from other studies [27,35,36], or in clinical samples such as subjects with chronic pain, where authors identified a cognitive and a somatic dimension of depression [37]. Assuming these as the two subscales of BDI, we compared their means with socio-demographic and other variables.

There was a tendency for divorced subjects to show the highest mean in both subscales.

Though the number of divorced (or widow) subjects was very small, this may imply that people who live alone are more likely to have depressive symptoms, derived from self-perception of absence of emotional support and more effective future care.

Older subjects tended to have higher values in the somatic subscale, both pre-test and three weeks after results; this may indicate that cognitive or emotional signs of depression are often replaced by somatic symptoms in older testees. Previous studies indicate a greater tendency to

somatization in older consultands [16], suggesting that depression, in those cases, is more exteriorized via the *soma* than the *psyche*. Another possible explanation is that the impact of the test on them is higher once they are closer to the age of onset of their family's disease. Subjects who underwent PST for FAP ATTRV30M, consistently showed lower mean scores than in the other two diseases, and significant three weeks after test results. This may be related with a higher hope for treatment in FAP or that liver transplant may halt progression of the disease. Subjects at risk for HD and MJD showed higher scores in the cognitive-affective subscale, what may relate to the more threatening clinical symptoms of HD and/or the current absence of cure or treatment in these diseases [3,38].

Subjects who received a mutation negative result for FAP, had higher values in the cognitive-affective subscale six months after knowing their genetic status, compared to those who prove to be mutation carriers. This might be related to their experience with this disease and strong cohesiveness in these families [39]: subjects live, from an early age, with the family's disease, which becomes part of their identity and feelings of belonging. A non-carrier result may lead to a loss of identity and feelings of survivor guilt.

Though the numbers are very different for each of the three, the *type of disease* is the one with higher predictive value for BDI results. This might again be related to the severity of each disease and their current perspectives for treatment.

Age, gender and, sometimes, the type of disease and test result have a higher predictive character for depressive indices among the testees. These variables, as well as their levels of psychological functioning, have been widely studied and discussed in the population that undertakes PST [3,5,6,9,34,38]. This is one of the most relevant results of our study, for its clinical relevance and the need to establish a more timely intervention in those individuals identified as vulnerable. Nevertheless, the need for a careful and personalized monitoring to

each individual who undergoes PST for such late-onset, incurable and incapacitating diseases, is a substantial practical and ethical principle that still stands [3,11].

CONCLUSION

Subjects have higher mean depression levels prior to PST than after disclosure, regardless of the genetic test result. This stresses the need for a rigorous protocol of genetic counselling and psychosocial evaluation and support, with emphasis on the symbolic representation of the disease and self-coping mechanisms. Another need is perhaps the implementation of therapeutic groups for psychosocial support, so that these subjects can express (or learn to express) their feelings, fears, doubts, etc., decreasing their levels of somatization.

From a clinical point of view, there were no values observed that translated in a pathological depression; however, we cannot conclude that PST for these diseases do not affect subjects, as defence mechanisms such as denial and avoidance may not bring subjects to respond realistically to the depression inventory items. This is a matter to elaborate on future studies that can evaluate these mental mechanisms, and lead us to a better understanding why people seem not to be so psychologically disturbed when a *bad news* result is disclosed.

REFERENCES

- 1 International Huntington Association and World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Disease (1994). Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Journal of Medical Genetics* 31: 555-559
- 2 Sequeiros, J. (1996). Genética clássica e genética molecular na Doença de Machado-Joseph. In Sequeiros, J. (Ed.), *O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph*. Porto, UnIGENE, IBMC
- 3 Paneque, H.M., Prieto, A.L., Reynaldo, R.R., Cruz, M.T., Santos, F.N., Almaguer, M.L., et al. (2007). Psychological aspects of presymptomatic diagnosis of spinocerebellar Ataxia type 2 in Cuba. *Community Genetics* 10: 132-139
- 4 Lerman, C. (1997). Psychological aspects of genetic testing: introduction to the special issue. *Health Psychology* 16: 3-7

- 5 Tibben, A. (2007). Predictive testing for Huntington's disease. *Brain Research Bulletin* 72: 165-171
- 6 Rolim, L., Leite, A., Ledo, S., Paneque, M., Sequeiros, J. & Fleming, M. (2006). Psychological aspects of pre-symptomatic testing for Machado-Joseph disease and familial amyloid polyneuropathy type I. *Clinical Genetics* 69: 297-305
- 7 Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G. & Van Den Berghe, H. (1997). Non-participation in predictive testing for Huntington's Disease: individual decision-making, personality and avoidant behavior in the family. *European Journal of Human Genetics* 5: 351-363
- 8 Almqvist, E.W., Bloch, M. & Hayden, M. (1999). A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington Disease. *American Journal of Human Genetics* 64: 1293-1304
- 9 Codori, A., Slavney, P.R. & Brandt, J. (1997). Predictors of psychological adjustment to genetic testing of Huntington's Disease. *Health Psychology* 16: 36-50
- 10 Tibben, A., Timman, R., Bannink, E., Duivenvoorden, H. (1997). Three years follow-up after presymptomatic testing for Huntington's Disease in tested individuals and partners. *Health Psychology* 16: 20-35
- 11 Sequeiros, J. (1996). Aconselhamento genético e teste preditivo na Doença de Machado-Joseph. In Sequeiros, J. (Ed.), *O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph*. Porto, UnIGENe, IBMC
- 12 Sequeiros, J. (1996). História da Doença de Machado-Joseph. In Sequeiros, J. (Ed.), *O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph*. Porto, UnIGENe, IBMC
- 13 Coutinho, P. (1996). Aspectos clínicos, história natural e epidemiologia na Doença de Machado-Joseph. In Sequeiros, J. (Ed.), *O teste preditivo da Doença de Machado-Joseph*. Porto, UnIGENe, IBMC
- 14 Saraiva, M.J. & Costa, P. (1986). Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese type: phenotype and genotype. In: Sales Luís, M. L. (Ed.), *Symposium on Peripheral Neuropathies*, pp. 207- 212. Lisbon
- 15 Lopes, A. & Fleming, M. (1996). Doença somática e organização psíquica: reflexões a partir da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. *Revista Portuguesa de Psicanálise* 15: 93-100
- 16 Lopes, A. & Fleming, M. (1998). Aspectos psicológicos da Polineuropatia Amiloidótica Familiar: a trama subterrânea intergeracional. *Brotéria Genética* (Lisboa) XIX: 183-192

17. Sales-Luis, M L, Conceição, I & Carvalho, M (2003). Clinical and Therapeutic Implications of Presymptomatic Gene Testing for Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP). *Amyloid: Journal Protein Folding Disorder*, 10(1), 26-31
18. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington, M, Planté-Bordeneuve, V, Lozeron, P, Suhr, OB, Camplistol, JM, Conceição, IM, Schmidt, HH, Trigo, P, Kelly, JW, Labaudinière, R, Chan, J, Packman, J, Wilson, A, Grogan, DR(2012). Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*, 79, 785–792.
- 19 Lêdo, S. (2002). O primeiro dia do resto de suas vidas. Alguns aspectos psicológicos da paramiloidose. MSc Thesis. ISPA, Lisbon
- 20 Leite, A. (2006). Determinantes Psicossociais da Adesão ao Teste Pré-Sintomático em Doenças Neurológicas Hereditárias de Aparecimento Tardio. PhD Thesis, Porto, Portugal. ICBAS, Univ. Porto
- 21 Paneque, H.M., Lemos, C., Sousa, A., Velázquez, P.L., Fleming, M., & Sequeiros, J. (2009). Role of the disease in the psychological impact of pre-symptomatic testing for SCA2 and FAP ATTRV30M: experience with the disease, kinship and gender of the transmitting parent. *Journal of Genetic Counseling* 18: 483-493
- 22 Broadstock, M., Michie, S. & Marteau, T. (2000). Psychological consequences of predictive genetic testing: a systematic review. *European Journal of Human Genetics* 8: 731-738
- 23 Duisterhof, G.M.D., Trijsburg, R.W., Niermeijer, M.F., Roos, R.A.C. & Tibben, A. (2001). Psychological studies on Huntington's disease: making up the balance. *Journal of Medical Genetics* 38: 852-861
- 24 Beck, A., Mendelson, M., Mock, J. & Erbaugh, J. (1961). An Inventory for measure depression. *Archives of General Psychiatry* 4: 561-571
- 25 Vaz-Serra, A. (1994). IACLIDE: Inventário de Avaliação Clínica da Depressão. *Psiquiatria Clínica*, Coimbra
- 26 Norusis, M.J. (2011). PASW Statistics 19 Guide to Data Analysis. Inc. SPSS. Publisher: Pearson
- 27 Campos, R.C. & Gonçalves, B. (2011). The Portuguese version of the Beck Depression Inventory – II (BDI- II). Preliminary Psychometric Data with Two Nonclinical Samples. *European Journal of Psychological Assessment* 27: 258-264
- 28 Pestana, M.H. & Gageiro, J.N. (1998). *Análise de dados para Ciências Sociais – A complementaridade do SPSS*. Lisboa: Edições Sílabo

- 29 Bloch, M., Fahy, M., Fox, S., & Hayden, M. (1989). Presymptomatic testing for Huntington disease: II. Demographic characteristics, life-style patterns, attitudes, and psychosocial assessments of the first fifty-one test candidates. *American Journal of Medical Genetics* 32: 217-224
- 30 Kessler, RC (2003). Epidemiology of women and depression. *Journal of affective disorders*, 74(1):5-13
- 31 Codori, A.M., Hanson, R. & Brandt, J. (1994). Self-selection in predictive testing for Huntington's disease. *American Journal of Medical Genetics*, 54:167–173
- 32 Weil, J. (2003). Psychosocial genetic counseling in the post-nondirective era: A point of view. *Journal of Genetic Counseling* 12: 199-211
- 33 Sequeiros, J. (1998). Prenatal diagnosis of late-onset diseases. *Progresos en Diagnóstico Prenatal* 10: 218-220
- 34 Almqvist, E.W., Brinkman, R.R., Wiggins, S. & Hayden, M.R. (2003). Canadian Collaborative Study of Predictive Testing. Psychological consequences and predictors of adverse events in the first 5 years after predictive testing for Huntington's disease. *Clinical Genetics* 64 :300-309
- 35 Beck, A.T., Steer. R.A., Ball, R. & Ranieri, W.F. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories –IA and –II in Psychiatric Outpatients. *Journal of Personality Assessment* 67: 588-597
- 36 Dozois. D.J., Dobson, K.S., Anhberg, J.L. (1998). A Psychometric evaluation of the Beck Depression Inventory-II. *Psychological Assessment* 10: 83-89
- 37 McIntyre, T., Araújo-Soares, V. (1999). Inventário de depressão de Bek: estudo de validade numa amostra de doentes com dor crónica. In Soares, S., Araújo, S. Caíres, S. (Ed.), *Avaliação psicológica: formas e contextos*, pp. 235-255. Braga: APPOINT
- 38 DudokdeWit, A.C., Tibben, A., Duivenvoorden, H.J., Niermeijer, M.F. & Passchier, J. (1998). Predicting adaptation to presymptomatic DNA testing for late onset disorders: who will experience distress? Rotterdam Leiden Genetics Workgroup. *Journal of Medical Genetics* 35: 745–754
- 39 Lopes, A. (2003). Depressão em P-L: Aspectos ligados às doenças genéticas de início tardio. *Revista Portuguesa de Psicossomática* 1: 139-144

Artigo 3 –Predictive testing for two neurodegenerative disorders (FAP and HD): A psychological point of view.

Lêdo, S., Paneque, M., Rocha, J., Leite, A., & Sequeiros, J.

Open Journal of Genetics, 3: 270-279, 2013.

Conforme original, ver anexo 7.

Predictive testing for two neurodegenerative disorders (FAP and HD): a psychological point of view.

Lêdo, Susana; Paneque, Milena; Rocha, José; Leite, Ângela; Sequeiros, Jorge

ABSTRAT

In this retrospective study we have researched the psychological impact of pre-symptomatic testing (PST) for 2 autosomal dominant late-onset diseases: Huntington disease (HD and familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) V30M TTR. The study included 53 subjects: 40 (75.5%) were the offspring at risk for FAP and 13 (24.5%) for HD. Of these, 38 (73.1%) received the carrier result and 12 (23.1%) the non-carrier result; 3 of them did not want to know the result. The indicators taken for emotional distress were the subscales and global indexes of psychopathological Behavior Symptoms Inventory (BSI), applied in the pre-test and post-test, one-year after notification of results. Values decreased significantly one year after the implementation of the PST, regardless of the studied disease or test result; this seems to corroborate previous studies showing that testing does not increase pre-symptomatic levels of emotional disturbance in individuals. However, the subjects studied showed, for all subscales and global indexes of the BSI, significantly higher values than those of control groups.

Keywords: Psychopathologic indexes, subscales, BSI, psychological impact, FAP, HD

INTRODUCTION

Huntington's disease (HD) and Amyloidotic Polyneuropathy (FAP) TTR V30M are late onset autosomal dominant diseases for which pre-symptomatic testing (PST) is

available [1-3]. PST can predict if, in a more or less distant future, subjects identified as at risk will develop symptoms of the disease^{4,2}.

Since 1992, the Center for Predictive and Preventive Genetics (CGPP) provides a multidisciplinary approach for the PST of HD and PAF and has since become a national reference institution in genetic counseling and psychosocial support for people who are at risk of such progressive and debilitating diseases which are still without effective treatment and cure².

The diseases

HD and FAP are two examples of late-onset neurodegenerative disorders (LONDS), incurable and highly debilitating.

Huntington's disease^{5,6} is the most studied, largely due to the Gusella and colleagues discovery of its genetic marker in 1983⁷. The predictive test for Huntington's disease began to be applied in Canada in 1986 and in the U.S.^{1,8}, and the 90's were a decade of scientific progress, namely with new laboratory techniques for mutation detection^{5,7,6}.

FAP^{9,10,12} is a very specific Portuguese disease, that also has severe neurodegenerative pathways and for which there is still no effective treatment or cure.

Several psychosocial studies have been done in families and their descendants at risk for neurodegenerative diseases diagnosed in CGPP^{12,13,14,15}.

Lêdo¹² studied FAP carriers, concluding that after a year of knowledge of their genetic status, there was absence of emotional distress and feelings of hopelessness.

Other studies concerning subjects at risk for FAP and HD pointed to the existence of psychological well-being and better health perception than control subjects¹³. Also in this field, psychosocial genetic studies have been published focusing on a lengthier experience of more than 10 years after counseling of individuals at risk¹⁴, as well as research on the topic of the effects of contact time with the disease or the parent affected in the psychological outcome of PST¹⁵.

Despite the different approaches, there are still issues regarding the impact of the application of PST to diseases with similar first symptoms at the early adulthood and a degenerative path, but with different treatment options and clinical outcomes (e.g. the psychiatric disorders, unique to Huntington's disease). It continues to be relevant to research to correlate the psychological impact of the test results and other variables such as cultural and socio-demographic profile of this population. Hence, the following were established as objectives of this research: 1) to compare the BSI psychopathological indices observed before and one year after completion of the PST and 2) to differentiate psychological impact related with type of risk disease, carrier or non-carrier status and demographic variables (age, gender, marital status) included in the general protocol.

MATERIAL AND METHODS

A retrospective study of clinical files was designed based on subjects who underwent pre-symptomatic testing for genetic autosomal dominant diseases with late onset (HD and FAP), in CGPP, between 2000 and 2010. These files contained data regarding the psychological evaluations conducted along the four moments of the general psychological evaluation protocol: (a) 1st moment, pre-test, prior to the genetic

test; (b) 2nd moment, three weeks after receiving the test result and knowing the genetic status; (c) 3rd moment, six months after disclosure; (d) 4th moment, one year after disclosure.

In the present study only two specific moments were considered, corresponding to the psychopathological inventory here applied: pre-test, 1st moment (a), and one year after disclosure (post-test or 4th moment (d)).

Subjects

The initial sample (Table 1) comprised 686 subjects at baseline: 586 (85.4%) came in to undertake the pre-symptomatic test for FAP, 92 (13.4%) for HD and 8 (1.2%) for MJD (Machado Joseph Disease). 58.6% of the subjects were female. It was found that 51.3% of the participants were single, 44.7% were married. From the initial total, 29 did not appear to receive the test result, 352 (51.6%) were given a positive result as carriers and 305 (44.7%) received the result of non-carriers for the tested condition. At any of the given four moments of the general protocol some participants abandoned the intended follow-ups. The presumed causes for this outcome are either being given the result of non-carriers, hence no recognition of need to stay in the study or being given the result of carrier, unwillingness to follow protocol. This is why there was a sharp decline in the subject number at the post-test one year later.

Table 1: Sample Characteristics along the four moments of the general psychological evaluation protocol:

	Pre Test a (N=686)			Post Test b (N=290)			Post Test c (N=143)			Post Test d (N=54)		
	FAP	HD	MJD	FAP	HD	MJD	FAP	HD	MJD	FAP	HD	MJD
N	586	92	8	248	38	4	114	25	4	40	13	1
Gender	F 340	F 54	F 8	F 146	F 20	F 4	F 64	F 14	F 4	F 25	F 7	F 1
	M 246	M 38	M 0	M 102	M 18	M 0	M 50	M 11	M 0	M 15	M 6	M 0
Mean Age	35,09	43,69	38,75	34,83	46,45	48,00	34,68	45,24	48,00	31,85	45,46	37,00
Marital Status	S 320	S 27	S 2	S 134	S 13	S 1	S 59	S 9	S 1	S 22	S 2	S 0
	M 239	M 59	M 6	M 104	M 23	M 3	M 52	M 14	M 3	M 17	M 11	M 1
	D 10	D 0	D 0	D 3	D 1	D 0	D 0	D 1	D 0	D 0	D 0	D 0
	W 8	W 0	W 0	W 3	W 1	W 0	W 1	W 1	W 0	W 0	W 0	W 0
Test Result	NC 311	NC 39	NC 2	NC 124	NC 16	NC 0	NC 47	NC 5	NC 0	NC 10	NC 2	NC 0
	C 254	C 45	C 6	C 117	C 21	C 4	C 62	C 19	C 4	C 29	C 9	C 1
	DK 17	DK 8	DK 0	DK 5	DK 1	DK 0	DK 3	DK 1	DK 0	DK 0	DK 2	DK 0

Gender (**F**emale; **M**ale); Marital Status (**S**ingle; **M**arried; **D**ivorced; **W**idow); Test Result (**N**on-Carrier; **C**arrier; **D**on't know)

Men and women have proven to be equivalent in their distribution regarding the criteria age ($X^2 = 636.939$, $df = 625$, $p = .362$), marital status ($X^2 = 5.733$, $df = 2$, $p = .057$), and the outcome of test result ($X^2 = 2.446$, $df = 2$, $p = .294$).

However, we found that from initial 686 subjects, only 53 attended the 4th moment. Thus, we decided to compare only the BSI values of these 53 subjects who were present in the 1st and 4th moment of evaluation and considered solely FAP and HD subjects since there were just one subject at 4th moment for MJD (table 2).

Then the sample comprises 53 subjects with an average age of 35.19 years ($SD = 10.11$ years, between 21 and 60 years) (Table 2): 40 (75.5%) came in to undertake the pre-symptomatic test for FAP and 13 (24.5%) for HD. 60,4% (32) of the subjects

were female. It was found that 46,2% (24) of the participants were single, 53.8% (28) were married. 38 (73,1%) were given a positive result as carriers and 12 (23,1%) received the result of non-carriers for the tested condition; 3 (5,7%) subjects decided not to know their genetic result (this result cannot be known by us, until the subject know it).

Table 2: Sample characteristics of the 53 subjects that finished the general psychological evaluation protocol:

Total Pre-Test		
N	53	100%
Gender	F - 32	F-60.4%
	M - 21	M- 39.6%
Age	35.19	10.1
Marital Status	S-24	S-46.2%
	M- 29	M- 53.8%

Gender (**F**emale; **M**ale); Marital Status (**S**ingle; **M**arried; **D**ivorced; **W**idow); Test Result (**N**on-Carrier; **C**arrier; **D**on't know)

Procedure

The PST protocol queries for neurodegenerative diseases in CGPP have been published elsewhere².

In the context of the protocol, each subject answered the BSI inventory at two stages: (1) pre-test, the first psychological evaluation – comprises a survey and evaluation of the motivations that led the person to pre-symptomatic testing, exploring his/her own decision making processes and detection of emotional distress that might jeopardize a good adjustment to the predictive test result, (2) post-test, one year after reporting the genetic test result.

The socio-demographic variables (gender, age and marital status) and medical history were collected at the first psychological evaluation.

The psychological variables were collected by applying the Brief Symptom Inventory – BSI¹⁶ - adapted for the Portuguese population by Canavarro^{17,18}.

The above mentioned inventory has 53 items rated on a Likert scale of five grades (0 "rarely" to 4 "very often"). It evaluates the psychopathological symptoms considering nine dimensions and three global indices¹⁶, which translate psychometric ratings of emotional distress and its dimensions are: somatization (items 2, 7, 23, 29, 30, 33, 37), obsessive-compulsive (items 5, 15, 26, 27, 32, 36), interpersonal sensitivity (items 20, 21, 22, 42), depression (items 9, 16, 17, 18, 35, 50), anxiety (items 1, 12, 19, 38, 45, 49), hostility (items 6, 13, 40, 31, 46), phobic anxiety (items 8, 28, 31, 43, 47), paranoid ideation (items 4, 10, 24, 48, 51), and psychosis (or psychoticism) (items 3, 14, 34, 44, and 53).

In addition to the subscales, this inventory includes three indices that capture global psychological distress: (1) global severity index (GSI), which is the average of all subscale scores (e.g., 53, if there are no answers blank), (2) positive symptoms total (PST), which is the number of items endorsed at a level higher than zero, (3) positive symptom distress index (PSD), which corresponds to the sum of all item values divided by the PST. A PSD index ≥ 1.7 reflects the possible presence of emotional disturbance and «a lower value is present in the general population»¹⁸.

Data Analysis

Statistical analysis was performed using the Statistical Program for Social Sciences (SPSS), version 18.0 for Windows.

The differences between groups, regarding the psychological measurements, were tested with the Student's *t* test and ANOVA; we also use regression analysis in order to make predictions of some variables.

RESULTS

Pre-Test

At this stage, the average values of the BSI subscales, as well as the average indices of the inventory, basically revealed the absence of emotional pathology. If the values presented by Canavarro¹⁷ for the general population are taken as reference, the values of the BSI, at the pre-test stage, are higher. However, they are still lower than the portuguese population considered to be suffering from emotional disturbance¹⁷, as can be seen in Table 3.

Table 3: Comparison of the average values for the subscales and indices of the BSI at pre-test with normalization references for the Portuguese general population and disturbed population (Canavarro, 1999):

Averages and indexes of the subscales at pre-test				General Population. Canavarro (1999)		Emotional Disturbed Population. Canavarro (1999)	
Subscales	N	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Somatization	53	4,226	4,734	0.573	0.916	9.445	7.032
Obs.-compulsive	53	5,906	4,143	1.290	0.878	11.534	5.567
Interp. sensitivity	53	3,094	2,870	0.958	0.727	6.404	4.143
Depression	53	4,094	4,221	0.893	0.722	11.034	6.275
Anxiety	53	4,415	3,734	0.942	0.766	10.521	5.658
Hostility	53	3,877	3,238	0.894	0.784	7.034	4.529
Phobic anxiety	53	2,038	2,572	0.418	0.663	5.082	4.656
Paranoid ideat.	53	4,472	3,195	1.063	0.789	7.651	4.263
Psychosis	53	2,717	3,066	0.668	0.614	7.021	4.140
Indexes	N	Mean	SD				
GSI	53	0.703	0.526	0.835	0.480	1.430	0.705
PST	53	23,132	12,862	26.993	11.724	37.349	12.166
PSD	53	1,506	0.382	1.561	0.385	2.111	0.595

When compared the BSI variables with some socio-demographic variable, no significantly different values in all subscales were found at the pre-test stage for the gender and age variables.

A socio-demographic variable that showed some statistically significant results was marital status. The somatization subscale revealed statistically significant different values in relation to marital status: single had lower average scores of somatization than married (table 4).

Table 4: Comparison between average values of the subscales and indexes of the BSI in relation to the variable marital status at pre-test

Subscales	BSIa	Mean	N	F	Sig.
Somatization	<i>Single</i>	2,750	24	4,044	.050
	<i>Married</i>	5,321	29		

Another socio-demographic variable that showed statistically significant results was type of disease. The somatization subscale revealed statistically significant different values in relation to type of disease: subjects at risk for FAP had lower average scores of somatization than subjects at risk for HD (table 5).

Table 5: Comparison between average values of the subscales and indexes of the BSI in relation to the type of disease at pre-test

Subscales	BSIa	Mean	N	F	Sig.
Somatization	<i>FAP</i>	3,450	40	4,699	.035
	<i>HD</i>	6,615	13		

Post-test

Regarding the post-test BSI (BSId) implementation, the average scores obtained on the subscales and indexes decreased when compared to pre-test BSI (BSIa) (Table 6).

Table 6: Average scores for the pre and post-test BSI subscales and indexes:

	TOTAL PRE TESTE		TOTAL POS TEST		PRE TEST				POS TEST			
					FAP		HD		FAP		HD	
N	53	100%	53	100%	40	75.5%	13	24.5%	40	75.5%	13	24.5%
Gender	F - 32 M - 21	F-60.4% M-39.6%	F - 32 M - 21	F-60.4% M-39.6%	F - 25 M - 15	F-47.2% M- 28.3%	F - 7 M - 6	F-13.2% M- 11.3%	F - 25 M - 15	F-47.2% M- 28.3%	F - 7 M - 6	F-13.2% M- 11.3%
Age	35.19	10.1	35.19	10.1	31.85	1.22	45.46	2.75	31.85	1.22	45.46	2.75
Marital Status	S-24 M- 29	S-46.2% M-53.8%	S-24 M- 29	S-46.2% M-53.8%	S-22 M- 17	S-41.5% M- 32.1%	S-2 M-11	S-3.8% M- 20.8%	S-22 M- 17	S-41.5% M- 32.1%	S-2 M-11	S-3.8% M- 20.8%
Test Result									NC-10 C-29 DK-1	NC-18.9% C-54.7% DK-1.9%	NC-2 C-9 DK-2	NC-3.8% C-17.0% DK-3.8%
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Somatization	4.226	4.734	4.226	4.734	3.450	3.249	6.615	7.388	2.436	2.891	4.308	4.608
Obs.-compulsive	5.906	4.143	5.906	4.143	5.575	3.281	6.923	6.157	3.564	2.854	5.000	5.132
Interp. sensitivity	3.094	2.870	3.094	2.870	2.875	2.729	3.769	3.295	2.184	2.502	2.231	2.242
Depression	4.094	4.221	4.094	4.221	3.825	3.908	4.923	5.155	2.579	3.584	4.462	4.926
Anxiety	4.415	3.734	4.415	3.734	4.050	3.146	5.539	5.142	2.711	2.818	4.385	3.618
Hostility	3.877	3.238	3.877	3.238	3.437	3.036	5.231	3.586	2.711	2.660	4.539	3.733
Phobic anxiety	2.038	2.572	2.038	2.572	2.500	2.512	2.154	2.853	1.079	1.667	1.692	3.449
Paranoid ideation	4.472	3.195	4.472	3.195	4.725	3.202	3.692	2.750	3.263	3.064	2.750	1.815
Psychosis	2.717	3.066	2.717	3.066	2.525	2.631	3.308	4.211	1.526	1.969	2.250	2.340
GSI	0.703	0.526	0.703	0.526	.652	.431	.861	.749	.446	.394	.564	.534
PST	23.132	12.862	23.132	12.862	22.150	12.027	26.154	15.285	15.850	12.817	21.690	13.634
PSD	1.506	0.382	1.506	0.382	1.491	.337	1.553	.510	1.440	.408	1.420	.395

With respect to the subjects at risk for FAP, the values of the BSI subscales and indexes are also lower at post-test moment than at the pre- test. The same applies to subjects at risk for HD. When comparing samples for FAP and HD, we found that in the pre-test subjects at risk for HD present higher values for all BSI subscales and indexes, except for phobic anxiety and paranoid ideation subscales.

The subjects who transitioned from pre-test moment to post-test are mainly carriers (table 7).

Table 7: Average scores for the BSI subscales and indexes at post test (carriers and non carriers)

	POS TEST				POS TEST - CARRIERS				POS TEST – NON CARRIERS			
	CARRIERS		NON CARRIERS		FAP		HD		FAP		HD	
N	38	76%	12	24%	29	58%	9		10	83.3%	2	16.6%
Gender	F - 23 M - 15	F-60.5% M- 38.5%	F - 7 M - 5	F-63.6% M- 36.4%	F - 17 M - 12	F-58.6% M- 41.4%	F - 6 M - 3	F-66.7% M- 33.3%	F - 7 M - 3	F-70% M- 30%	F - 1 M - 1	F-50% M- 50%
Age	34.55	10.35	36.48	10.69	31.19	7.78	45.67	10.09	33.00	7.35	54.50	.71
Marital Status	S-19 M- 19	S-50% M- 50%	S-5 M-7	S-41.7% M- 58.3%	S-17 M- 12	S-60.7% M- 39.3%	S-2 M- 7	S-22.2% M- 77.8%	S-5 M- 5	S-50% M- 50%	S-0 M- 2	S-0% M- 100%
Type disease	FAP- 29 HD-9	FAP- 76.3% HD-23.7%										
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Somatization	3.00	3.65	2.50	2.61	2.500	2.963	4.556	5.175	2.500	2.877	2.500	.707
Obs.- compulsive	4.14	3.95	3.33	2.610	3.464	3.037	6.222	5.696	3.800	2.573	1.000	1.414
Interp. sensitivity	2.42	2.62	1.83	1.95	2.333	2.689	2.667	2.550	2.000	2.055	1.000	1.414
Depression	3.31	4.52	2.08	2.39	2.741	3.996	5.000	5.745	2.200	2.530	1.500	2.121
Anxiety	3.22	3.54	2.75	1.60	2.667	3.199	4.889	4.167	2.800	1.751	2.500	.707
Hostility	3.06	3.18	3.42	3.09	2.333	2.564	5.222	4.177	3.600	3.169	2.500	2.536
Phobic anxiety	1.33	2.22	1.25	1.76	.963	1.63	2.444	3.972	1.500	1.841	.000	.000
Paranoid ideation	3.06	2.75	3.67	3.20	3.185	3.039	2.625	1.506	3.800	3.225	3.000	4.243
Psychosis	1.63	2.22	1.83	1.90	1.296	1.996	2.750	2.712	2.100	1.969	.500	.707
GSI	0.48	0.47	0.46	0.34	.434	.416	.639	.662	.494	.364	.311	.173
PST	16.63	13.74	18.42	12.85	14.59	12.757	23.220	15.458	19.800	13.497	11.500	7.778
PSD	1.51	0.45	1.29	0.23	1.520	.447	1.470	.469	1.250	.219	1.51	.222

When comparing carriers and non carriers samples, at post-test, we found that carriers present higher values for all BSI subscales and indexes, except for hostility, paranoid ideation and psychosis subscale and PSD.

When comparing samples of FAP and HD carriers, at post-test, we found that HD carriers present higher values for all BSI subscales and indexes, except paranoid ideation subscale and PSD.

If we compare samples of FAP and HD non carriers, at post-test, we found that FAP non carriers present higher values for all BSI subscales and indexes; this can be explained by the low number of HD non carriers that remained in the protocol.

However, the differences between the averages of the subscales and indexes regarding the sociodemographic variables (gender, age, marital status) and type of disease and test result variables are not statistically significant.

Comparison between the BSI subscales in the two moments

It was found that the average values for all subscales of the BSI declined significantly after the year in which the outcome of PST was made ($p < 0.05$) (Table 8).

Table 8: Comparison between the average scores of the different BSI subscales in pre-test (BSIa) and at post-test (BSId)

BSI Subscales		Mean	N	t	d.f.	Sig. (2-tailed)
Somatization	<i>BSIa</i>	4.269	53	3.095	53	.003
	<i>BSId</i>	2.904	53			
Obsessive-compulsive	<i>BSIa</i>	5.961	53	4.137	53	.000
	<i>BSId</i>	3.923	53			
Interpersonal sensitivity	<i>BSIa</i>	3.216	53	2.929	53	.005
	<i>BSId</i>	2.196	53			
Depression	<i>BSIa</i>	4.196	53	2.321	53	.024
	<i>BSId</i>	3.059	53			
Anxiety	<i>BSIa</i>	4.549	53	2.778	53	.008
	<i>BSId</i>	3.137	53			
Hostility	<i>BSIa</i>	4.029	53	2.220	53	.031
	<i>BSId</i>	3.177	53			
Phobic anxiety	<i>BSIa</i>	2.118	53	2.463	53	.017
	<i>BSId</i>	1.235	53			
Paranoid ideation	<i>BSIa</i>	4.380	53	3.012	53	.004
	<i>BSId</i>	3.140	53			
Psychosis	<i>BSIa</i>	2.600	53	2.570	53	.013
	<i>BSId</i>	1.700	53			
<i>GSI</i>	<i>BSIa</i>	.660	53	3.837	43	.000
	<i>BSId</i>	.473	53			
<i>PST</i>	<i>BSIa</i>	23.132	53	4.140	53	.000
	<i>BSId</i>	17.280	53			
<i>PSD</i>	<i>BSIa</i>	1.480	53	.982	53	.331
	<i>BSId</i>	1.430	53			

There was also a decrease in the average values obtained for the scores of GSI ($t = 3.837$; $df = 53$; $p = .000$) and PST ($t = 4.140$, $df = 53$, $p = .000$).

From the PSD it was possible to know the degree of pathology, with reference to the score 1.7 as the cut point from which emotional disturbance is revealed 17 (Canavarro et al. 1999) (Table 8). In no time, the PSD value equaled or exceeded the cut point.

The regression analyses enable exploring and infer the relationship of a dependent variable (response variable) with specific independent variables (explanatory variables). In

linear regression is considered that the ratio of the response variables is a linear function of certain parameters.

Thus, when we present the values resulting from the stepwise method, for a sample of 53 subjects, taking as dependent variable the BSI somatization subscale, at first moment of data collection (pre-test) and as independent variables, the gender, marital status and type of disease (FAP and HD) variables, the final equation comprises only the variable type of disease ($R^2 = .075$; $F = 5.151$; $df=1$; $p = .028$) explaining 7,5% of the variance of this subscale.

When we present the values resulting from the stepwise method, for a sample of 53 subjects, taking as dependent variable the BSI depression subscale, at the last moment of data collection (pos-test) and as independent variables, the gender, marital status and type of diseases, the final equation comprises only the variable type of disease ($R^2=.062$; $F=4,173$; $df=1$; $p=.047$), explaining 6,2% of the variance of this subscale.

We proceeded making the linear regression analysis to the BSI anxiety subscale at post-test and the final equation comprises only the variable type of disease ($R^2=.065$; $F=4,320$; $df=1$; $p=.043$), explaining 6,5% of the variance of this subscale.

We also proceeded to a linear regression analysis to the BSI hostility subscale at post-test and the final equation comprises only the variable type of disease ($R^2=.061$; $F=4,125$; $df=1$; $p=.048$), explaining 6,1% of the variance of this subscale.

We proceeded making the linear regression analysis to the BSI phobic anxiety subscale at post-test and the final equation comprises only the variable gender ($R^2=.068$; $F=4,477$; $df=1$; $p=.040$), explaining 6,8% of the variance of this subscale.

In summary, the independent variable type of disease contributes to the explanation of the dependent variables somatization (pre-test) and depression, anxiety and hostility (post-test). Furthermore, the independent variable gender partially explains the dependent variable phobic anxiety at post-test, with averages among men (1.700) and female (1.581) differing, although this difference was not significant.

DISCUSSION

The pre and post-test BSI values were higher than the general population values, presented by Canavarro¹⁷. However, they were not as high as those of the population considered by the author as suffering from emotional disturbance at the time of the standardization of the scale for the Portuguese population¹⁷. Indeed, there were no values mirroring the existence of emotional distress, even for those subjects who received the result of carriers for the two studied diseases (pre-test carriers PSD = 1.47, *SD* = 0.40; post-test PSD = 1.52, *SD* = 0.44).

It was found that the average values for all subscales of the BSI declined significantly after the year in which the outcome of PST was made. There was also a decrease in the average values obtained for the GSI and PST scores. With respect to the subjects at risk for FAP, the values of the BSI subscales and indexes are also lower at post-test moment than at the pre-test; the same applies to subjects at risk for HD. In no time, the PSD value equaled or exceeded the cut point.

Beyond the different socioeconomic circumstances which were not controlled in this study, one could say that the results mean that despite the fact that the sample cannot be

regarded as suffering from emotional problems, it also does not share the same lack of emotional distress as observed in the general population. These results may contradict published studies which have described higher levels of psychological well-being in subjects at risk compared to the general population^{20,14} and in which this tendency has been justified with a self-selection process developed by the most psychologically prepared subjects prior to the PST, explanation widely accepted by several studies^{20,14,3,21}.

On the one hand, these results highlight the need for psychological support in the implementation of predictive testing, since the psychological suffering of individuals at risk may precede by many years the clinical onset of the disease²². On the other hand, a significant decrease in the values of some BSI subscales and indexes, in the post-test, is another important result of this study. This could possibly mean that the subjects have higher values of psychopathology at the pre-test moment, which may be due to the fact that the pre-test could trigger more significant psychosocial symptoms in the day-to-day lives of the subjects. Again, this seems to reaffirm the need for psychological counseling and, in some cases, psychiatric, of these subjects during the process of genetic counseling²³. Other assumptions are related to the character and even beneficial nature of therapeutic protocols that have been developed to support information and counseling, and are included in the PST general protocols^{20,14,3,21}, as well as the favorable impact of reducing uncertainty and gain the sense of control over the disease resulting from an established pre-symptomatic diagnosis^{24,14,15}.

If we compared samples for FAP and HD, we found that, at pre-test, subjects at risk for HD present higher values for all BSI subscales and indexes, except for phobic anxiety and

paranoid ideation subscales. It is surprising that the subjects at risk for FAP seems to come for predictive testing more frightened than subjects at risk for HD; usually, the subjects at risk for FAP have more hope due to the possibility of liver transplantation and new drugs under study.

At pre-test, one socio-demographic variable for which the BSI score averages showed statistically significant differences was the marital status, which seems to point to the hypothesis that people who feel lonelier may be more likely to somatize and show a higher degree of psychopathology. This may be related to the personal perception of a possible lack of emotional support and more effective future care, due to the possible inexistence of a caregiver. This perception may lead the subject to a state of higher internal anguish that cannot be externalized differently (like matured mentally), and does so somatically (through physical symptoms). The presence of a somatic pathway for the expression of affection has been described in this population^{11,15}.

Another variable that showed statistically significant results was type of disease. The somatization subscale revealed statistically significant different values in relation to type of disease: subjects at risk for FAP had lower average scores of somatization than subjects at risk for HD. Indeed, the type of disease contributes to the explanation of the dependent variable somatization. This may be related to HD characteristics, namely, behavioral changes prior to neurological disorders, what leads a person at risk for HD to have more somatic complaints.

The subjects who transitioned from pre-test moment to post-test are mainly carriers. Almost all non-carriers do not understand the need to remain in predictive testing protocol after knowing their genetic status of non-carrier; so, after some time, they fail to attend. Even if they understand the need to keep the protocol until the end, labor and economic constraints eventually prevent them from continuing.

When comparing carriers and non carriers samples, at post-test, we found that carriers present higher values for all BSI subscales and indexes, except for hostility, paranoid ideation and psychosis subscales and PST index. We understand better that carriers have higher values in most of the BSI subscales and indexes than non-carriers have higher values on the hostility, psychosis and paranoid ideation subscales as well in PST index. Eventually, paranoid ideation and psychosis may be explained by the suspicion that some non carriers keep in relation to their genetic status: the need to stay at the predictive test protocol can be interpreted as having the possibility of becoming carriers. Hostility seems to be better explained by the fact that some patients remain in the protocol thwarted.

One previous study only with FAP carriers¹² also found that most of them did not have psychological disturbance or sense of hopelessness after a year of knowing their genetic status. One of the explanations given by the authors was that the personality structure of these subjects that can be very similar to that of psychosomatic personalities. This present a very poor capacity for symbolic thinking or subjectivity, therefore, they present difficulty to draw up mentally their negative emotions (internal anguish). Perhaps this could explain the high values recorded in the somatization subscale in subjects without a partner, translating their difficulty to accept this reality. This explanation that emphasizes this kind of personality

structure found in the population of carriers of FAP, may also explain why, once again, and also in the present study, emotional disturbance was not found resulting from the knowledge of genetic status (carrier or non carrier). This may then be justified by the existence of a type of personality structure near psychosomatic personalities in which the individual has very rigid defense mechanisms, repressing anything that might be disturbing, trying to avoid thinking about a reality that causes so much anguish.

When comparing samples of FAP and HD carriers, at post-test, we found that HD carriers present higher values for all BSI subscales and indexes, except paranoid ideation subscale and PSD. Again, we become surprised with FAP carriers (as well as the non carriers, like we said above) having higher levels of paranoid ideation.

If we compare samples of FAP and HD non carriers, at post-test, we found that FAP non carriers present higher values for all BSI subscales and indexes; this can be explained by the low number of HD non carriers that remained in the protocol.

Specifically, the finding of higher post-test hostility in subjects at risk for HD (regardless of the molecular results obtained) may be related to the clinical characterization of this disease, unique for the neurodegenerative diseases here studied, that presents mental deterioration prior to the motor and autonomic symptoms. Thus, the nature and the subjective perception of the degree of severity and prognosis of the disease felt by affected or at risk individuals should be weighed^{3,25}. It is interesting to note that the type of disease is the variable that best predicts some of the subscales of the BSI (somatization in pre-test and depression, anxiety and hostility in post-test).

Finally, the variable gender partially explains the dependent variable phobic anxiety at post-test, with averages among men (.700) and female (1.581) differing, although this difference was not significant. The higher levels of psychopathology found in female subjects are a finding consistent with different previous publications^{3,19}. It is worth noting that a higher trend in men's denial of feelings has been recognized. The predictive nature of the socio-demographic variables of the population that underwent the PST, as well as their levels of psychological functioning have been widely discussed^{3,7,14,21,24,25}. For its clinical relevance in the establishment of more timely intervention in those individuals identified as vulnerable, this is indeed one of the most relevant results of the study. Nevertheless, despite the establishment of predictive variables under study, the need for a careful and personalized support for each individual who came to consummate the PST continues to be an ethical principle that needs to be established^{2,3}.

Therefore, we can say that the group of subjects here studied is a distinguished population and, as in other studies for Portuguese samples, such populations have higher values on the BSI subscales than the general population. This result is consistent with previous studies, for example, patients with fibromyalgia²⁶, drug addicts²⁷ or mothers with children with cerebral paralysis²⁹ on the Portuguese population.

CONCLUSION AND CLINICAL IMPLICATIONS

There is a decrease in average values between the pre and post-test moments regarding the studied psychopathological scores, stating that subjects have higher levels of psychopathology prior to pre-symptomatic testing than one year after notification of genetic test results. That's why this research reveals the need for the existence of a rigorous protocol

of consultation and evaluation of genetic counseling and psychosocial support, from the base line to a considerable post-test period with emphasis in symbolic representation of the disease and self coping mechanisms to face all the disease information and the condition of being a carrier or a non carrier with a past history or relatives with the disease. Another need perhaps is the future implementation of therapeutic groups with goals of psychosocial support for this population.

The inherent characteristics of each disease, as well as the knowledge of the genetic status - be it carrier or non carrier - do not seem to significantly influence the existence of emotional distress, as would initially be expected. Only the gender and marital status variables were important in the oscillation of the values of psychopathological scores, stating that it was women who had the highest values, as well as the single or widow individuals.

Although there were no observed score inductors of a degree of psychopathological disturbance (higher than 1,7) we cannot, however, conclude that the pre-symptomatic testing for these diseases does not affect the individuals, since all the values found in our results are higher than the reference values for general population. This suggests that these subjects did not show complete absence of emotional disturbance. For this reason, there must be given increasing attention to the individual characteristics of each subject and adapt the psychological support to each individual's needs, since it is a population that has different ways of coping with psychological distress.

REFERENCES

1. International Huntington Association and World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Disease (1994). Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *J Med Genet* 31: 555-559.
2. Sequeiros J (1996) Aconselhamento genético e teste preditivo na Doença de Machado-Joseph. In Sequeiros J (ed) O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph, UNIGENE, IBMC, Porto, pp 97-112
3. Paneque HM, Prieto AL, Reynaldo RR, Cruz, MT, Santos FN, Almaguer ML, et al (2007) Psychological aspects of presymptomatic diagnosis of spinocerebellar Ataxia type 2 in Cuba. *Community Genetics*, 10:132-139
4. Lerman C (1997) Psychological aspects of genetic testing: introduction to the special issue. *Health Psychology* 1(16):3-7
5. Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Van Den Berghe H (1997) Non-participation in predictive testing for Huntington's Disease: individual decision-making, personality and avoidant behavior in the family. *Eu J Hum Genet* 5:351-363
6. Almqvist EW, Bloch M, Hayden M (1999) A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington Disease. *Am J Hum Genet* 64:1293-1304
7. Codori A, Slavney PR, Brandt J (1997) Predictors of psychological adjustment to genetic testing of Huntington's Disease. *Health Psychology* 1(16):36-50
8. Tibben A, Timman, R, Bannink E, Duivenvoorden H (1997) Three years follow-up after presymptomatic testing for Huntington's Disease in tested individuals and partners. *Health Psychology* 1(16):20-35
9. Saraiva MJ, Costa P (1986) Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese type: phenotype and genotype. In: Sales-Luís, ML(ed) Symposium on Peripheral Neuropathies, Lisboa, pp 207- 212
10. Lopes A, Fleming M (1996) Doença somática e organização psíquica: reflexões a partir da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. *Revista Portuguesa de Psicanálise* 15:93-100
11. Lopes A, Fleming M (1998) Aspectos psicológicos da Polineuropatia Amiloidótica Familiar: a trama subterrânea intergeracional. *Broteria Genética*, XIX (XCIV):183-192
12. Lêdo S (2002) O primeiro dia do resto de suas vidas. Alguns aspectos psicológicos da Paramiloidose. MSc Dissertation, ISPA Lisbon

13. Leite A (2006) Determinantes Psicossociais da Adesão ao Teste Pré-Sintomático em Doenças Neurológicas Hereditárias de Aparecimento Tardio. PhD Dissertation Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, University of Porto
14. Rolim L, Leite A, Ledo S, Paneque M, Sequeiros J, Fleming, M. (2006) Psychological aspects of pre-symptomatic testing for Machado-Joseph disease and familial amyloid polyneuropathy type I. *Clin Genet* 69(4):297–305
15. Paneque HM, Lemos C, Sousa A, Velázquez, PL, Fleming M, Sequeiros J (2009) Role of the disease in the psychological impact of pre-symptomatic testing for SCA2 and FAP ATTRV30M: experience with the disease, kinship and gender of the transmitting parent. *J Genet Counsel*, 18:483–493
16. Derogatis LR (1993) BSI: Brief Symptom Inventory. Nacional Computers Systems, Minneapolis
17. Canavarro (1999) Inventário de Sintomas Psicopatológicos – BSI. In Simões M, Gonçalves M, Almeida L (ed) Testes e Provas Psicológicos em Portugal, Vol II, APPORT/SHO:Braga, pp 305-331
18. Canavarro C (2007) Inventário de Sintomas Psicopatológicos (BSI). Uma revisão crítica dos estudos realizados em Portugal. In: Simões M, Machado C, Gonçalves M, Almeida L (ed) Avaliação Psicológica. Instrumentos validados para a população portuguesa, Vol. III, Quarteto Editora, Lisboa.
19. Bloch M, Fahy M, Fox S, Hayden M (1989) Presymptomatic testing for Huntington disease: II. Demographic characteristics, life-style patterns, attitudes, and psychosocial assessments of the first fifty-one test candidates. *Am J Med Genet* 32:217-224
20. Codori AM, Hanson R, Brandt J (1994) Self-selection in predictive testing for Huntington's disease. *Am J Med Genet* 54:167–173
21. Tibben A (2007) Predictive testing for Huntington's disease. *Brain Res Bull* 72 (2):165-171
22. Sequeiros J (1998) Prenatal diagnosis of late-onset diseases. *Progresos en Diagnóstico Prenatal*, 10(4):218-220
23. Weil J (2003) Psychosocial genetic counseling in the post-nondirective era: A point of view. *J Genet Couns* 12(3):199-211
24. Almqvist EW, Brinkman RR, Wiggins S, Hayden MR (2003) Canadian Collaborative Study of Predictive Testing. Psychological consequences and predictors of adverse events in the first 5 years after predictive testing for Huntington's disease. *Clin Genet* 64(4):300-9
25. DudokdeWit AC, Tibben A, Duivenvoorden HJ, Niermeijer MF, Passchier J (1998) Predicting adaptation to presymptomatic DNA testing for late onset disorders: who will experience distress? Rotterdam Leiden Genetics Workgroup. *J Med Genet* 35(9):745–754

26. Quartilho M (1999) Fibromialgia e Somatização. PhD Dissertation, University of Coimbra
27. Almeida D, Vieira C, Rijo D, Felisberto A (2005) Toxicodependência e comorbilidade psiquiátrica: Sintomatologia do Eixo I e perturbações de personalidade. *Psiquiatria Clínica* 26(1):55-70
28. Monteiro M, Matos A, Coelho R (2004) Adaptação psicológica de mães cujos filhos apresentam paralisia cerebral: resultados de um estudo. *Revista Portuguesa de Psicossomática* 6:115-130

SEGUNDA FASE: IMPACTO PSICOLÓGICO A MÉDIO E LONGO PRAZO

A segunda fase do estudo foi realizada num só momento de recolha de dados, através do envio de vários questionários aos mesmos sujeitos da amostra inicial que, anos antes, tinham realizado o TPS e participado no protocolo de consultas ao longo de 1 ano. E foram estudadas as mesmas variáveis da primeira fase da investigação.

A médio e longo prazo não se verificou o aumento dos níveis de ansiedade, nem para os sujeitos que anos antes receberam o resultado de portador, nem para aqueles que receberam o resultado de não portador; só se encontrou um aumento nos valores de ansiedade para o grupo de sujeitos portadores, mas sintomáticos (**artigo 4**). Quando quisemos perceber quem eram concretamente os sujeitos que apresentavam scores superiores a 40 pontos (valor a partir do qual é considerada ansiedade clínica) verificamos que correspondiam àqueles que tinham realizado o TPS há 7 anos (**artigo 4**). Relativamente à variável depressão, foram encontrados valores tradutores de depressão leve nos sujeitos portadores que já evidenciam sintomas da doença ou naqueles portadores que suspeitavam já ter sintomas. Os sujeitos que souberam o seu estatuto genético de portador num período inferior a 4 anos e entretanto começaram logo a evidenciar sintomatologia, foram os que apresentaram valores próximos de depressão moderada (**artigo 5**). Finalmente, em relação aos índices psicopatológicos também se observou ausência de perturbação psicológica, só se verificando um aumento para níveis tradutores de psicopatologia quando, mais uma vez, nos portadores que já apresentavam sintomas da doença genética ou, pelo menos, suspeitavam da sua existência (**artigo 6**).

A médio e longo prazo, observou-se um ligeiro aumento das médias obtidas para as variáveis dependentes em estudo, quando comparadas com aquelas obtidas no curto-prazo, mas, no geral, sem atingirem valores de perturbação psicológica.

Artigo 4 - Middle- and long-term anxiety levels resulting from presymptomatic testing of HD, MJD and FAP neurodegenerative diseases.

Lêdo, S., Leite, A., Souto, T., Dinis, M. A., & Sequeiros, J. (2015).

Submetido à Revista Brasileira de Psiquiatria.

Middle- and long-term anxiety levels resulting from presymptomatic testing of HD, MJD and FAP neurodegenerative diseases

Lêdo, Susana; Leite, Ângela; Souto, Teresa; Dinis, Maria Alzira; Sequeiros, Jorge

Abstract

Objective: Study anxiety as a variable of middle- and long-term psychological impact of pre-symptomatic testing (PST) for 3 autosomal dominant late-onset disorders: Huntington's disease (HD), Machado-Joseph disease (MJD) and familial amyloid polyneuropathy (FAP) TTR V30M, the most commonly mutation found in FAP. This topic addresses specific and significant knowledge to the Portuguese consultant population.

Methods: This cross-sectional study included 203 participants: 170 (83.7%) underwent the PST for FAP, 29 (14.3%) for HD and 4 (2%) for MJD. Of the 203 participants, 73 were asymptomatic carriers, 29 (14.5%) symptomatic carriers, 9 (4.5%) FAP patients who have had a liver transplant and 89 (44.5%) non-carrier; mostly women (58.1%) and married (66.5%). Anxiety variable was evaluated with the Zung Self-Rating Anxiety Scale (SAS).

Results: Anxiety scores were higher for the symptomatic carriers and for those who had made psychological support consultations over the years; for the formers, the mean scores were superior to 40 points which reflects clinical anxiety.

Conclusion: Although it was not possible to differentiate between the middle- and long-term psychological impacts, this study allows to draw the conclusion that the proximity to the age of symptoms onset might be a factor that triggers individuals' levels of psychological disturbance.

Keywords: Psychology, anxiety, middle- and long-term impact, neurodegenerative diseases, pre-symptomatic testing.

INTRODUCTION

For the last two decades, a significant number of diagnostic or presymptomatic tests (PST) and genetic counseling protocols for late-onset neurological disorders (LOND) such as Huntington's disease (HD), Machado-Joseph disease (MJD) or amyloid polyneuropathy (FAP) TTR V30M - a replacement of valine by methionine at position 30 and the mutation most commonly found in FAP - have been developed and applied¹⁻⁵. The PST can predict who will develop the late-onset disease's symptoms in the future^{1,3,6}. Several authors have studied the psychosocial short-term impact (one year) for this type of genetic testing^{3,6-12}, but very few authors have studied such impact in middle- and long-term periods of time¹³⁻¹⁸.

As previously mentioned, HD, MJD and FAP are three examples of late-onset diseases characterized by monogenic autosomal, dominant, late-onset and clinically considered as neurodegenerative diseases. They are incurable, highly debilitating and may exhibit a broad spectrum of symptoms¹⁰.

Huntington's disease is the most studied of these three,^{3,19,20} largely due to the early discovery by Guselli and colleagues (1983) of its relevant genetic marker.⁷ The HD's and PST's protocols began in 1986, in Canada and in the United States of America,^{13,21} being extended to Europe in the 90's. Those programs consisted in a one year multidisciplinary consultations resulting, in this last twenty years, on numerous studies about the importance of this type of resources.^{7,10,11,19,20,22} Although the majority of those papers reported a short-term PST impact, some literature already presents long-term psychosocial impact studies of the HD predictive test.^{14,15,17,22}

Two very specific Portuguese diseases, MJD and FAP, also have a severe neurodegenerative pathway and remain until now without an effective treatment or cure. For MJD, it is important to highlight the frequent signs of cerebellar ataxia, progressive external ophthalmoplegia and pyramidal signs.²³⁻²⁵ The age of onset is variable; rarely happens during the first decade of life and after 70 years. Most people shows the first signs between 25 and 55 years, with the mean age of onset around 40 years.²³ On average, the disease's duration is 20 years and only 20% of the patients survive after 30 years of being diagnosed.¹⁰ In Portuguese patients, the mean age of onset is around 40.5 years and the disease's mean duration is 15.6 years (with a minimum value of 7 years and a maximum value of 29 years).²⁴ In 1993 the MJD gene was finally located on chromosome 14 by a group of researchers led by Shoji Tsuji²⁶ which was later confirmed in the Portuguese kindred by Sequeiros²⁴. The genetic mutation present in FAP leads to the production of an amyloid protein, which is immunologically related to transthyretin (TTR) that is abnormally degraded, precipitated and stored in body tissues as an amyloid substance²⁷ and then deposited in various organs, leading the patients to experience progressive limitations^{28,29} as: lesion of the peripheral nerves, progressive limitations gradually expressed in digestive, cardiac, genitourinary, dermatological disturbances and also disturbance of motor and sensory members leading them to a state of cachexia that will lead to death²⁸ after, an average of approximately 11 years of great suffering³⁰.

Recent epidemiological studies show that, in Portugal, patients began to show the first symptoms at about 34 years on average, but with a very wide range of ages, in which the

youngest individual showed his first symptoms only with 20 years and the oldest, at 80 years³¹.

Presymptomatic diagnosis is available since 1984²⁸. In these last decades there is a medical intervention for this genetic disease that precludes its symptomatic evolution, that is liver transplantation and, more recently, a drug (tafamidis) has been developed, acting in a similar way to the transplantation³². However, there are no studies that allow us to understand the impact of prior knowledge of the existence of transplantation and this new drug used in PST. It appears then that regarding age onset of symptoms, there are differences between these three diseases.

Regardless of the differences between these diseases, the process of knowing the genetic status is the same and it is the impact of this process that we want to understand better.

Several psychosocial studies among families at-risk and their descendants have been conducted, in order to study the short-term psychosocial impact of their PST.^{9-12,33,34} There is, however, a lack of research concerning middle- and long-term PST psychological impact.

Therefore, it became a priority to study the middle- – 4 years - and long-term – 7 and 10 years - psychological impacts of providing information about the genetic status to participants who underwent the PST, and compare our findings with few foreign studies for HD.^{14,15,17,22}

It's in this field of monogenic autosomal dominant late-onset diseases, that the Center for Predictive and Preventive Genetics (CGPP) at Institute for Molecular and Cell Biology (IBMC), Oporto University, has provided over the years a multidisciplinary approach through a national reference model protocol for genetic counseling and psychosocial support for people at-risk of suffering such progressive and debilitating disorders¹.

The main objective of this research is to contribute to increase the knowledge regarding the follow-up studies investigating the middle- and long-term consequences of PST, as suggested by Timman¹⁵, in the context of the Portuguese reality that includes other diseases of late-onset beyond HD. Therefore, symptomatic anxiety was addressed as our hypothesis, considering that the levels of anxiety would increase for carriers and decrease for non-carriers in the middle- and long-term after PST result disclosure and with the proximity of the oncoming age of onset of the symptoms.

METHODS

A descriptive cross-sectional study was designed based upon the data collected from the individual's medical records after completing one year of presymptomatic testing for genetic autosomal dominant late-onset diseases (HD, MJD and FAP), in CGPP, after at least three years have passed. The participants who accepted to undergo one year protocol were previously informed about the purpose of the research and have signed a written consent authorizing the use of their data for scientific research purposes. The guidelines for this investigation were accepted by the IBMC Ethics Committee.

It must be highlighted that the only inclusion criterion in this study was that the participants had completed the one year PST protocol in CGTP service, at least three years before participating in the study (carriers or non-carriers).

Participants were contacted only one time to answer the sociodemographic and clinical status questionnaire and the Zung Self-Rating Anxiety Scale (SAS)³⁵.

A primary assessment (to study short-term consequences of PST), with a subsequent update (to study middle- and long-term consequences of PST – the current study), was made with

the 686 participants' addresses that had previously completed their PST protocol at least three years ago. Only after that, a set of specific questionnaires was mailed. Out of the initial 686 participants, only 203 answered to the questionnaires and those are the effective participants of this study.

In terms of the main sociodemographic features, it becomes clear after analyzing Table 1 that 58.1% participants are female and that 43.3% had age ranging up to 30 years. Most participants that, at the completion of the one year PST protocol, were single, were actually married when the questionnaire was applied. Regarding the profession, the majority of the participants had professions implicating responsibilities (1st Graffar Index) and had completed higher education. The participants that were already retired are the second in range. Most participants (83.7%) underwent the PST for FAP and a significant percentage (36.5%) were carriers. It is also important to consider, among carriers, those who have meanwhile became symptomatic for their disease (14.5%) and if some of these symptomatic patients, in the specific case of the FAP disease, had already accomplished liver transplantation (4.5%) (table 1).

(Insertion: table 1)

Cutoff moments that signal out for how long participants had been informed about their PST result were established: 32.2% had known their genetic status for at least 4 years, 47% for at least 7 years and 20.8% for at least 10 years, as presented in Table 2.

(Insertion: table 2)

Analyzing Table 2, it is possible to observe that the overall tendency earlier presented by the sample in Table 1 remains the same: participants are distributed by the three cutoff

moments. However, when focusing on participants who completed the protocol seven years ago, the mean age has increased (31-40 years) and, in terms of the profession, the number of retired participants have also increased.

Sociodemographic variables (gender, age, profession and marital status) and a clinical variable (current clinical status) were collected based on a questionnaire sent to carriers and non-carriers.

The variable anxiety was assessed using the Portuguese version³⁶ of the SAS³⁵. This scale is composed by 20 items rated on a four points Likert scale (ranging from 1 - "rarely or never" to 4 - "most or all of the time") and it measures anxiety clinical symptomatology.

The construct was evaluated based on the description of the anxiety's most common symptoms and signals through four anxiety dimensions (or subscales): cognitive (items 1, 2, 3, 4 and 5) for a maximum of 20 points, motor (items 6, 7, 8 and 9) for a maximum of 16 points, vegetative (items 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 and 18) for a maximum of 36 points and central nervous system (CNS) (items 19 and 20) for a maximum value of 8 points. The score ranges between 20 and 80 and the cutoff point is 40.³⁶

Procedures

The work was initiated with the group of participants who signed the written informed consent and who have completed the one year PST protocol for genetic counseling and, at the same time, underwent psychosocial assessment within CGPP for more than three years before answering the questionnaire, regardless their diagnosis (carriers or non-carriers) for the three diseases in study. Subsequently, a set of specific questionnaires was sent by mail depending on whether the subject was a carrier or a non-carrier. The addition of some items

allowed an updating of the sociodemographics information (marital status, profession and significant life changes), some questions about the current clinical status were also included (in the specific case of carriers, if a person remained asymptomatic or if had already presented symptoms), and, finally, some questions concerning the existence of any connection to the context of the respective disease. Some psychological scales, such as the SAS, were also sent. A cover letter containing information about the investigation to be conducted, namely, the researchers' identification, the nature and aims of the study was also included. The same letter also recalled the principle of confidentiality displayed when these participants were originally registered in the PST protocol.

A six month period to receive the participant's responses by mail was set out. The answers received were converted into a database.

Data Analysis

The statistical analysis was performed using SPSS version 19.0³⁷.

Two distinct types of statistical analysis were carried out: descriptive and inferential. Concerning descriptive statistical analysis, the descriptive statistical measures used were: frequencies, mean (*M*), standard deviation (*SD*), minimum value and maximum value. The inferential statistical analysis included bivariate statistical analysis, namely ANOVA, and correlations.

RESULTS

SAS items descriptive analysis (mean, standard deviation and percentage) for the total sample and gender variables

Descriptive analysis was applied to the 20 items of the SAS and included mean, standard deviation and percentage of symptomatic responses, i.e., those responses scored with 2, 3 or 4 points, according to the Likert scale, for the total sample and gender subsamples. Globally, women present significantly higher means in some of the items that related anxiety symptoms, such as the case of dizzy spell restlessness, headaches, neck and back pain and breathing difficulty. Item 5, which is “I feel that everything is all right and nothing bad will happen” presented the higher percentage of symptomatic response.

Total SAS and subscales descriptive analysis (mean and standard deviation) for the total sample and gender subsamples

Mean and standard deviation of the total and all SAS subscales for the total sample and gender subsamples were calculated (Table 3), considering the three cutoff moments, i.e., 4, 7 and 10 years (Table 4). Analyzing Table 3, it becomes clear that women had overall higher means than men concerning total SAS and all SAS subscales. For both gender subsamples, Cronbach's alpha (α) was higher for the total SAS, which reflects the good reliability of the SAS.

(Insertion: table 3)

Regarding total SAS, 16.8% of the participants presented total scores superior to 40 points which reflects pathological anxiety ($M = 44.81$; $SD = 4.19$). This specific group of anxious

individuals belongs essentially to the group of participants that have completed the PST 7 years ago before answering the questionnaire (53.1%), and it is mostly composed of females (78.5%), married (68.8%) and carriers (65.6%), already with symptoms (mostly with FAP: 87.5%). In fact, the foremost referred individuals were those who have accomplished psychological evaluation and support.

Concerning the three cutoff moments considered – of 4, 7 and 10 years - the mean and standard deviation values were very similar for total scores and all considered subscales, as observed when analyzing Table 4.

(Insertion: table 4)

Comparison of the total SAS and subscales mean for different variables

In this section, only statistically significant results will be presented.

Comparing the SAS gender variable according to two SAS subscales, vegetative and CNS, some statistically significant results were found. The gender variable showed that women always present higher mean than men for the total SAS, and the vegetative and CNS subscales, with statistically significant values.

Regarding the sociodemographic variable age, significant results were found merely on the motor subscale ($F = 2.47$; $df = 5$; $p = 0.034$): participants aged between 41 to 50 years, and 61 to 70 years present the highest means for motor anxiety ($M_{\leq 30} = 6.30$; $M_{31-40} = 6.77$; $M_{41-50} = 7.83$; $M_{51-60} = 6.14$; $M_{61-70} = 8.00$; $M_{\geq 71} = 6.33$).

Another sociodemographic variable that presented significant results was the profession. This variable exhibits statistically significant values for the total SAS total and all SAS subscales:

participants with the 2nd Graffar Index, retired and unemployed participants always presented the highest mean values.

In relation to the clinical status, significant results were found for the variable test result with carriers systematically presenting higher means for the total SAS, as well as for the motor and vegetative subscales, when compared to non-carriers, as data presented in Table 5 allows to confirm.

(Insertion: table 5)

When analyzing why carriers present the highest means in the total SAS and the motor and vegetative subscales (Table 5), it became clear that participants with higher means were the symptomatic carrier patients, followed by the liver transplanted FAP patients, as the results presented in Table 6 show.

(Insertion: table 6)

Considering the symptomatology of the carriers regarding the answer to the specific question “still without symptoms?”, significant values were found for all subscales and the total SAS score. It is noteworthy that participants who still didn’t have symptoms presented lower mean values than those who considered already having symptoms. On the contrary, the participants that answered “perhaps” were the ones presenting the highest means.

Significant differences were found in what concerns the symptomatology mentioned by carriers that answered “no” and “perhaps” to the previously question “still without symptoms”, in the scores of the total SAS and three of its subscales - motor, vegetative and CNS. Accordingly, participants that have reported severe and moderate symptoms presented

higher means values than those reporting other symptomatology, or those participants who didn't specified their symptoms in the questionnaire.

When analyzing the carrier's group questionnaire, significant differences were also found for the answer to the question "Have you ever had psychological evaluation and support?". Those differences were identified for the total SAS score and for three of its subscales (motor, vegetative and CNS). It can be stated that participants who have accomplished psychological evaluation and support present higher mean values than those who had only been submitted to one psychological evaluation and support, and also than those who have never accomplished psychological evaluation and support. This latter group of participants presents the lowest means.

Regarding the existence of a meaningful life change, significant results were found concerning the total SAS score and the cognitive and vegetative subscales values. Carriers who experienced meaningful life changes showed higher means than other carriers that didn't mentioned any type of life changes.

Finally, and regarding the non-carriers questionnaire, significant differences were found for the answer to the question "Issues about the PST disease bother you?". In terms of the total SAS score and the vegetative and CNS subscales values. Non-carriers that had no problems to talk about the PST disease issues present lower mean values than those participants for whom the PST still represented a serious discomfort.

Statistical analyses were carried out taking into account the cutoff moments considered (4, 7 and 10 years) but no statistically significant differences were found between them.

DISCUSSION

In the present study, the central constraint is associated with differences of frequencies between the three diseases. The decision to include HD and MJD cases had to do with one of the study aims: to study all persons who underwent PST; however, this decision turned out to be a problem.

Another constraint is related to the type of contact selected to obtain the answers to the questionnaire, in order to gather data. The contact was made by mail. Although the planned strategy of contact was efficient to increase the number of participants, it also meant a limited control regarding the conditions under which the participants answered the questionnaire. In order to better understand some of the results, it would have been useful to include additional family variables, for example, if the participants had children. Finally, it can be said that the cutoff moments considered for the study might not have been the proper ones. This may have prevented some degree of understanding if the level of psychological impact on subjects also depends on a larger or smaller duration of the period of time due to the completion of PST.

The results obtained present an acceptable internal consistency relating the score obtained for the total SAS and also considering that the α values for all participants groups were greater than 0.80. This allows concluding that the SAS instrument is valid for the study of this specific population. The number of carriers was larger than non-carriers, supporting the tendency of previous studies in which the number of carriers increased and the number of non-carriers decreased over the follow-up protocol.^{11,12}

From the statistical descriptive analysis, and as previous studies have suggested^{2,11,17,38}, the female population presented higher values of psychopathology, i.e., superior values for anxiety symptoms. Analyzing each item of the SAS, it is possible to understand that women present higher mean values than men in all SAS items. The items that included implicit references to restlessness and concerns about the future were the most answered by both female and male gender.

Similarly to other investigations that studied the short-term psychological impact of the PST,^{2,3,9-12,33,38,39} the middle- and long-term mean SAS values in this study were, in general, inferior to the cutoff scale score (40 points) apparently suggesting the absence of a negative psychological impact resulting from the PST long-term outcome, as supported by Timman¹⁵. Surprisingly, the mean values obtained points to a similar trend that seems to continue to occur, even for the group of participants who underwent PST for a period that exceeds the 7 or 10 years, suggesting that the higher probability of onset of any disorder symptoms did not influence the psycho-affective condition of the participants. However, the group of individuals with total SAS scores higher than 40 points represents 16.8% of the total sample and the majority had completed the PST 7 years ago, before answering the questionnaire, clearly indicating the relevance of elapsed time and proximity of the age of symptoms' onset.

The apparently total SAS low scores might be justified by the existence of a self-selection - prior to PST - of those participants that became psychologically better prepared in the past^{2,3,10} and incidentally the ones who participated in the present study¹⁵. The apparently lower psychological impact in the middle- and long-term might be due to the fact that people

who were less psychologically disturbed since the beginning - prior to the PST - were the ones who did not drop out of the follow-up and did not avoid facing the disease's reality.

Participants with ages between 61 to 70 years old presented higher motor anxiety followed by those with age ranging from 41 to 50 years old. The latter results can be easily interpreted with the nearly age of the hatching of the first symptoms. For the former, the reason is related to the age level.

Regarding the profession's situation, in the cases of being retired, unemployed, or relating those individuals with jobs with middle positions in terms of responsibility - Graffar 2 index – it can be concluded that they presented higher scores for the total SAS and all the SAS subscales. The nature of the job situation might possibly explain these values. It might be considered the possibility that these individuals have already had some disorder symptoms that compromise their job continuity. In relation to the clinical variables, carriers present the highest mean in the total SAS score and in the motor and vegetative subscales. These two subscales are focused in bodily sensations which might be related with possible signs of disorder.

Analyzing in more detail the current clinical status of the carriers, the participants who were already symptomatic, followed, in the case of FAP, by the liver transplanted patients, presented higher levels in the total SAS scores and in the motor and vegetative subscales, suggesting that it is due to the self-experience of each subject with the disorder specific symptoms that participants developed a higher level of anxiety. Only when experiencing real symptoms, do individuals seem to focalize on their physical sensations and exteriorize their internal discomfort. This becomes clearer when the question "Still without symptoms?" was

asked to carriers. Those answering "no" or "perhaps" were the individuals with higher scores in the total SAS scores and in the motor and vegetative subscales. They had the perspective or the certainty of already having the symptoms and that fact has increased their anxiety. As the severity of the symptoms increased, so did the anxiety scores associated. Participants who have indicated to have mild to severe symptoms were those with higher scores in the total SAS and in all SAS subscales, with the total scores reaching a value that indicates clinical anxiety, above 40 points.

Carriers who underwent several psychological evaluation and support consultations presented the highest mean in the total SAS and in all SAS subscales. These results seem to corroborate the idea that the individuals who realize - and accept – to have some emotional anxious disturbance were the ones who have appealed to this kind of assistance.

Being aware that the results could not be related to the PST or its outcome, carriers were questioned about the existence of a meaningful life change since their participation in the PST protocol. The participants who have recognized to have experienced significant changes in their lives were the ones who presented higher values in the total SAS and in the motor and vegetative subscales. Although no statistically significant results were found regarding the type of life change reported by the participants, and thus not included in the results, one of the mentioned change was "loss or illness of a close relative". This fact can lead to the hypothesis that living closely with the anguishing reality of the disorder and the consequent changes in day-to-day life allows to account for higher values of anxiety.

Regarding non-carriers, significant results were obtained for the answer to "Issues about the PST disease bother you?". Those who consider having no problem talking about the disease presented the lowest mean value for anxiety.

Taking into account the cutoff moments of 4, 7 and 10 years, it is possible to state that no significant results were obtained. Accordingly, and taking into consideration the anxiety levels, it is not possible to draw conclusions that there might be significant differences between the psychological impact in the middle- and long-term. The proximity to the age of the symptoms onset might be a factor that triggers individuals' levels of psychological disturbance. It is important to highlight that from the group of participants in this study, the most anxious ones had undertaken the PST 7 years ago.

This study does not corroborate a previous study which has suggested an absence of negative psychological impact resulting from the PST long-term outcome¹⁵, considering that the total SAS and subscales mean values herein obtained were higher than those referred in a previous study relating short-term psychological impact¹¹. In fact, when participants begin to experience symptoms with some severity, the total SAS mean is above the scale's cutoff point of 40 points, revealing the presence of clinical anxiety.

REFERENCES

- 1 Sequeiros J. *Aconselhamento genético e teste preditivo na Doença de Machado-Joseph*. In: Sequeiros J, editors. *O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph*. Porto: UNIGENE, IBMC; 1996.
- 2 Paneque HM, et al. Psychological aspects of presymptomatic diagnosis of spinocerebellar Ataxia type 2 in Cuba. *Journal of Community Genetics*. 2007; 10: 132–139.
- 3 Tibben A, Timman R, Bannink E, Duivenvoorden H. Three years follow-up after presymptomatic testing for Huntington's Disease in tested individuals and partners. *Journal of Health Psychology*. 1997; 16(1): 20-35.

- 4 MacLeod R, Tibben A, Frontali M, Evers-Kiebooms G, Jones A, Martinez-Descales A, Roos RA, Editorial Committee and Working Group 'Genetic Testing Counselling' of the European Huntington Disease Network. Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's Disease. *Journal of Clinical Genetic*. 2013; 83(3): 221–231.
- 5 Skirton H, Goldsmith L, Jackson L, Tibben A. Quality in genetic counselling for presymptomatic testing — clinical guidelines for practice across the range of genetic conditions. *European Journal of Human Genetics*. 2013; 21: 256-260.
- 6 Lerman C. Psychological aspects of genetic testing: introduction to the special issue. *Journal of Health Psychology*. 1997; 16 (1): 3-7.
- 7 Codori A, Slavney PR, Brandt J. Predictors of psychological adjustment to genetic testing of Huntington's Disease. *Health Psychology*. 1997; 1(16): 36-50.
- 8 Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Boogaerts A, Cassiman J, Cloostermans T, Demyttenaere K, Dom R, Fryns JP, Van den Berghe H. Prediction of psychological functioning one year after the predictive test for Huntington's disease and impact of the test result on reproductive decision making. *Journal of Medical Genetics*. 1997; 33(9):737-743.
- 9 Lêdo S. O primeiro dia do resto de suas vidas. Alguns aspectos psicológicos da Paramiloidose. [MSc Thesis]. Lisbon: Instituto Superior de Psicologia Aplicada – ISPA; 2002.
- 10 Rolim L, Leite A, Lêdo S, Paneque M, Sequeiros J, Fleming M. Psychological aspects of pre-symptomatic testing for Machado-Joseph disease and familial amyloid polyneuropathy type I. *Journal of Clinical Genetics*. 2006; 69(4): 297–305.
- 11 Lêdo S, Leite A, Sequeiros J. Anxiety and pre-symptomatic testing for neurodegenerative disorders. *Open Journal of Genetics*. 2013; 3: 14-26.
- 12 Lêdo S, Paneque M, Rocha J, Leite A, Sequeiros J. Predictive testing for two neurodegenerative disorders (FAP and HD): A psychological point of view. *Open Journal of Genetics*. 2013; 3: 270-279.
- 13 Tibben A, Timman R, Bannink E, Duivenvoorden H. Three years follow-up after presymptomatic testing for Huntington's Disease in tested individuals and partners. *Journal of Health Psychology*. 1997; 6(1):20-35.
- 14 Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Cloostermans T, Boogaerts A, Demyttenaere K, Dom R, Fryns JP. Psychological distress in the 5-year period after predictive testing for Huntington's disease. *European Journal of Human Genetics*. 2003; 11(1): 30-8.
- 15 Timman R, Roos R, Maat-Kievit A, Tibben A. Adverse Effects of Predictive Testing for Huntington Disease Underestimated: Long-Term Effects 7–10 Years After the Test. *Journal of Health Psychology*. 2004; 23(2): 189-197.
- 16 Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Cloostermans T, Boogaerts A, Demyttenaere K, Dom R, Fryns JP. Predictive testing for Huntington's disease: relationship with partners after testing. *Journal of Clinical Genetics*. 2004; 65: 24-31.
- 17 Gargiulo M, Lejeune S, Tanguy M, Lahlou-Laforet K, Faudet A, Cohen D, Feingold J, Durr A. Long-term outcome of presymptomatic testing in Huntington disease. *European Journal of Human Genetics*. 2009; 17: 165–171.
- 18 Gonzalez C, Gomes E, Kazachkova N, Bettencourt C, Raposo M, Taylor T, MacLeod P, Vasconcelos J, Lima M. Psychological Well-Being and Family Satisfaction Levels Five

- Years After Being Confirmed as a Carrier of the Machado-Joseph Disease Mutation. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2012; 16(12): 1-6.
- 19 Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Van Den Berghe H. Non-participation in predictive testing for Huntington's Disease: individual decision-making, personality and avoidant behaviour in the family. *European Journal of Human Genetics*. 1997; 5: 351-363.
 - 20 Almqvist EW, Bloch M, Hayden M. (1999). A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington Disease. *American Journal of Human Genetics*. 1999; 64: 1293-1304.
 - 21 International Huntington Association and World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Disease. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Journal of Medical Genetics*. 1994; 31:555-559.
 - 22 Broadstock M, Michie S, Marteau T. The psychological consequences of predictive genetic testing: a systematic review. *European Journal of Human Genetics*. 2000; 8(10):731-738.
 - 23 Sequeiros J. *História da Doença de Machado-joseph*. In: Sequeiros J, editors. O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph. Porto: UniGENe, IBMC; 1996.
 - 24 Sequeiros J. *Genética clássica e genética molecular na Doença de Machado-Joseph*. In: Sequeiros J, editors. O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph. Porto: UniGENe, IBMC; 1996.
 - 25 Coutinho P. *Aspectos clínicos, história natural e epidemiologia na Doença de Machado-Joseph*. In: Sequeiros J, editors. O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph. Porto: UniGENe, IBMC; 1996.
 - 26 Takiyama Y, Nishizawa M, Tanaka H, Kawashima S, Sakamoto H, Karube Y, Shimazaki H, Soutome M, Endo K, Ohta S, Kagawa Y, Kanazawa I, Mizumo Y, Yoshida M, Yuasa T, Horikawa Y, Oyanagi K, Nagai H, Kondo T, Inuzuka T, Onodera O, Tsuji S. The gene for Machado-Joseph disease maps to human chromosome 14q. *Nature Genetics*. 1993; 4:300-304.
 - 27 Saraiva MJ, Costa P. *Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese type: phenotype and genotype*. In: Sales Luís ML, editors. Symposium on Peripheral Neuropathies. Lisboa; 1986. p. 207-212.
 - 28 Lopes A, Fleming M. Doença somática e organização psíquica: reflexões a partir da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. *Revista Portuguesa de Psicanálise*. 1996; 15: 93-100.
 - 29 Lopes A, Fleming M. (1998). Aspectos psicológicos da Polineuropatia Amiloidótica Familiar: a trama subterrânea intergeracional. *Brotéria Genética*. 1998; 9: 183-192.
 - 30 Coelho T. *A experiência do aconselhamento genético na Polineuropatia Amiloidótica Familiar*. In: Sequeiros J, editors. O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph. Porto: UniGENe, IBMC; 1996.
 - 31 Silva AM, Sousa A, Fonseca I, Coelho T. Genetic epidemiology of familial amyloid polyneuropathy TTRMet30 in Portugal. *European Journal of Neurology*. 2004; 11(2):32.
 - 32 Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, Suhr OB, Camplistol JM, Conceição IM, Schmidt HH, Trigo P, Kelly JW, Labaudinière R, Chan J, Packman J, Wilson A, Grogan, DR. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012; 79:785-792.

- 33 Leite A. Determinantes Psicossociais da Adesão ao Teste Pré-Sintomático em Doenças Neurológicas Hereditárias de Aparecimento Tardio [PhD Thesis]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - University of Porto; 2006.
- 34 Paneque HM, Lemos C, Sousa A, Velázquez PL, Fleming M, Sequeiros J. Role of the disease in the psychological impact of pre-symptomatic testing for SCA2 and FAP ATTRV30M: experience with the disease, kinship and gender of the transmitting parent. *Journal of Genetic Counseling*. 2009; 18: 483–493.
- 35 Zung W. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics*. 1975; 12: 371-379.
- 36 Vaz Serra A, Ponciano E, Relvas J. Aferição da Escala de Auto-avaliação de Ansiedade de SAS, numa amostra da população portuguesa-II- Sua avaliação como instrumento de medida. *Psiquiatria Clínica*. 1982; 3(4): 203-213.
- 37 IBM Corp. Released. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0*. Armonk, NY: IBM Corp; 2010.
- 38 Bloch M, Fahy M, Fox S, Hayden M. Presymptomatic testing for Huntington disease: II. Demographic characteristics, life-style patterns, attitudes, and psychosocial assessments of the first fifty-one test candidates. *American Journal of Medical Genetics*. 1989; 32: 217-224.
- 39 Codori AM, Brandt J. Psychological costs and benefits of predictive testing for Huntington disease. *American Journal of Medical Genetics*. 1994; 54(3):174-184.

Tables

Table 1 - General description of the sample

		Participants (n = 203)	Percentage (100%)
Gender	Female	118	58.1
	Male	85	41.9
Age (Years)	≤ 30	88	43.3
	31 - 40	62	30.5
	41 - 50	20	9.9
	51 - 60	22	10.8
	61 - 70	8	3.9
	≥ 71	3	1.5
Marital status (According the genetic test time)	Single	104	51.2
	Married	89	43.8
	Divorced	5	2.5
	Widow	2	1.0
Marital status (Current)	Single	53	26.6
	Married	132	66.5
	Divorced	10	5.0
	Widow	3	1.5
Profession	Retired	40	19.7
	Unemployed	19	9.4
	Student	15	7.4
	1 st Graffar index	59	29.1
	2 nd Graffar index	11	5.4
	3 rd Graffar index	4	2.0
	4 th Graffar index	22	10.8
	5 th Graffar index	33	16.3
Disease	HD	29	14.3
	MJD	4	2.0
	FAP	170	83.7
Test Result (According to the test time)	Carrier	112	55.2
	Non-Carrier	91	44.8
Clinical Status (Current)	Non-Carrier	89	44.5
	Asymptomatic Carrier	73	36.5
	Symptomatic Carrier	29	14.5
	Liver Transplanted (FAP carriers)	9	4.5

n sample size

Table2 - Description of the sample in terms of the three cutoff moments (4, 7 and 10 years)

Number of Years (Y) of Protocol		4 Y		7 Y		10 Y	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Gender	Female	33	58.1	58	61.1	26	61.9
	Male	32	41.9	37	38.9	16	38.1
Age (Years)	≤ 30	32	49.2	40	42.1	15	35.7
	31 - 40	14	21.5	32	33.7	16	38.1
	41 - 50	7	10.8	10	10.5	3	7.1
	51 - 60	9	13.8	6	6.3	7	16.7
	61 - 70	2	3.1	5	5.3	1	2.4
	≥ 71	1	1.5	2	2.1	0	0.0
Marital Status (Current)	Single	31	26.6	21	22.6	8	20.0
	Married	30	66.5	65	69.9	30	75.0
	Divorced	1	5.0	5	5.4	1	2.5
	Widow	0	0.0	2	2.1	1	2.5
Profession	Retired	15	23.1	15	15.8	10	23.8
	Unemployed	7	10.8	8	8.4	4	9.5
	Student	4	6.2	9	9.5	2	4.8
	1 st Graffar index	19	29.2	29	30.5	11	26.2
	2 nd Graffar index	2	6.2	6	6.3	1	2.4
	3 rd Graffar index	3	4.6	0	0.0	1	2.4
	4 th Graffar index	6	9.2	11	11.6	5	11.9
	5 th Graffar index	7	10.8	17	17.9	8	19.0
Disease	HD	15	23.1	11	11.6	3	7.1
	MJD	4	6.2	0	0.0	0	0.0
	FAP	46	70.8	84	88.4	39	92.9
Test Result	Carrier	35	53.8	52	54.7	25	59.5
	Non-Carrier	30	46.2	43	45.3	17	40.5
Clinical Status (Current)	Non Carrier	30	46.2	41	44.1	17	41.5
	Asymptomatic Carrier	25	38.5	33	35.5	15	36.6
	Symptomatic Carrier	9	13.8	15	16.1	5	12.2
	Liver Transplanted	1	1.5	4	4.3	4	9.8
	(FAP carriers)						

n sample size

Table 3 - Results of the total SAS and SAS subscales (mean (M) and standard deviation (SD)) for the total sample and gender variables

SAS	Total Sample		Female		Male	
	M	SD	M	SD	M	SD
Total SAS	31.91 (<i>n</i> = 191; α = 0.84)	7.59	33.24 (<i>n</i> = 114; α = 0.85)	8.01	29.95 (<i>n</i> = 77; α = 0.79)	6.49
Cognitive Subscale	7.83 (<i>n</i> = 192; α = 0.69)	2.32	8.09 (<i>n</i> = 114; α = 0.71)	2.38	7.45 (<i>n</i> = 78; α = 0.64)	2.18
Motor Subscale	6.63 (<i>n</i> = 195; α = 0.58)	2.15	6.86 (<i>n</i> = 115; α = 0.65)	2.29	6.30 (<i>n</i> = 80; α = 0.41)	1.89
Vegetative Subscale	14.02 (<i>n</i> = 196; α = 0.59)	3.33	14.75 (<i>n</i> = 115; α = 0.61)	3.51	12.99 (<i>n</i> = 81; α = 0.46)	2.75
CNS Subscale	3.52 (<i>n</i> = 196; α = 0.31)	1.37	3.70 (<i>n</i> = 115; α = 0.33)	1.42	3.27 (<i>n</i> = 81; α = 0.23)	1.27

Table 4 - Results of the total SAS and SAS subscales (mean (M) and standard deviation (SD)) at the three cutoff moments (4, 7 and 10 years)

Number of Years (Y) of Protocol	4 Y		7 Y		10 Y	
	M	SD	M	SD	M	SD
Total SAS	31.02 (<i>n</i> = 63; α = 0.85)	7.99	32.63 (<i>n</i> = 88; α = 0.84)	7.65	31.85 (<i>n</i> = 39; α = 0.81)	6.87
Cognitive Subscale	7.70 (<i>n</i> = 64; α = 0.74)	2.57	7.89 (<i>n</i> = 88; α = 0.69)	2.31	7.90 (<i>n</i> = 39; α = 0.58)	1.94
Motor Subscale	6.33 (<i>n</i> = 64; α = 0.66)	2.35	6.84 (<i>n</i> = 90; α = 0.59)	2.18	6.65 (<i>n</i> = 40; α = 0.31)	1.69
Vegetative Subscale	13.86 (<i>n</i> = 65; α = 0.59)	3.50	14.19 (<i>n</i> = 90; α = 0.60)	3.28	13.95 (<i>n</i> = 40; α = 0.60)	3.26
CNS Subscale	3.34 (<i>n</i> = 65; α = 0.18)	1.27	3.71 (<i>n</i> = 90; α = 0.37)	1.45	3.43 (<i>n</i> = 40; α = 0.28)	1.36

Table 5 - Comparison between mean values (F, df and p are presented) of the total SAS and two SAS subscales (motor and vegetative) for the test results variable

SAS	Test Result	M	F	df	p
Total SAS	Carrier	33.07	5.53	1	0.020
	Non-carrier	30.50			
Motor Subscale	Carrier	6.93	4.85	1	0.029
	Non-carrier	6.26			
Vegetative Subscale	Carrier	14.67	14.17	1	0.002
	Non-carrier	13.23			

M mean; *F* ... distribution; *df* degrees of freedom; *p* p-value

Table 6 - Comparison between mean values (F, df and p are presented) of the total SAS and two SAS subscales (motor and vegetative) for the clinical status variable

SAS	Clinical Status	M	F	df	p
Total SAS	Non-Carrier	30.54	5.95	3	0.001
	Asymptomatic Carrier	31.28			
	Symptomatic Carrier	37.12			
	Liver Transplanted (FAP carriers)	34.86			
Motor Subscale	Non-Carrier	6.28	8.45	3	0.000
	Asymptomatic Carrier	7.71			
	Symptomatic Carrier	8.85			
	Liver Transplanted (FAP carriers)	8.71			
Vegetative Subscale	Non-Carrier	13.23	8.92	3	0.000
	Asymptomatic Carrier	13.78			
	Symptomatic Carrier	16.64			
	Liver Transplanted (FAP carriers)	15.43			

M mean; *F* ... distribution; *df* degrees of freedom; *p* p-value

Artigo 5 - Depression as the middle-and long-term impact for pre-symptomatic testing of HD, MJD and FAP neurodegenerative disorders.

Lêdo, S., Leite, A., Souto, T., Dinis, M. A., & Sequeiros, J. (2015).

Submetido à Revista da Sociedade Brasileira de Psicologia, Trends in Psychology.

Title: Depression as the middle-and long-term impact for pre-symptomatic testing of HD, MJD and FAP neurodegenerative disorders

Abbreviate title: Depression impact of PST

Lêdo, Susana, Leite, Ângela, Souto, Teresa, Dinis, Maria Alzira P., Sequeiros, Jorge

Esta investigação teve o apoio da Fundação da Ciência e Tecnologia (FCT) ao abrigo do financiamento POPH/FSE.

Abstract

This cross-sectional study investigated depression as the middle- (4 years) and long-term (7 and 10 years) psychological impact of pre-symptomatic testing (PST) for 3 autosomal dominant late-onset diseases: Huntington's disease (HD), Machado-Joseph disease (MJD) and familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) TTR V30M. Included 203 subjects: 170 (83.7%) underwent the PST for FAP, 29 (14.3%) for HD and 4 (2%) for MJD. Of these 203, 73 were still asymptomatic carrier, 29 (14.5%) were symptomatic, 9 (4.5%) were FAP liver transplanted patients and 89 (44.5%) were non-carrier. They were mainly women (58.1%) and married (66.5%).

It was used the Beck Depression Inventory (BDI). Scores were higher for symptomatic carriers and for those who have made one or more psychological support consultations over the years. For the formers, the mean scores pointed to mild depression. Asymptomatic carriers and non-carriers had similar scores but it was impossible to differentiate the psychological

impact between medium and long-term. For symptomatic carriers, there were significant differences between the middle- and long-term.

Key words: Depression; Late-onset neurologic diseases; Psychological impact; Pre-symptomatic testing

Resumo

Este estudo transversal investigou a depressão como indicador do impacto psicológico do teste pré-sintomático (TPS) a médio (quatro anos) e longo prazo (de 7 a 10 anos) de doenças neurológicas autossómicas dominantes de início tardio: a doença de Huntington (DH), doença de Machado-Joseph (DMJ) e polineuropatia amiloidótica familiar (PAF, TTR V30M). 203 sujeitos participaram no estudo: 170 (83,7%) foram submetidos ao TPS para PAF, 29 (14,3%) para o DH e 4 (2%) para DMJ. Destes 203, 73 eram portadores assintomáticos, 29 (14,5%) já eram sintomáticos, 9 (4,5%), pacientes com PAF, já tinham realizado o transplante hepático e 89 (44,5%) eram não-portadores. A amostra era constituída maioritariamente por mulheres (58,1%) e por sujeitos casados (66,5%).

O Inventário da Depressão de Beck (BDI) foi o instrumento utilizado. Os scores mais elevados foram observados nos portadores sintomáticos e nos sujeitos que tinham realizado consultas de apoio psicológico nos últimos anos. Para estes, os scores médios indicaram depressão leve. Os portadores assintomáticos e os não-portadores apresentaram médias de scores semelhantes. Neste estudo, no geral, não se conseguiu distinguir o impacto psicológico entre o médio e longo prazo. Mas para portadores sintomáticos, encontrámos diferenças significativas entre o médio e o longo prazo.

Palavras-chave: Depressão; doenças neurológicas de início tardio; impacto psicológico; testes pré-sintomáticos

INTRODUCTION

There are numerous diagnostic or pre-symptomatic tests (PST) for the late-onset neurological disorders (LOND) such as Huntington's disease (HD), Machado-Joseph disease (MJD) or familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) TTR V30M (Skirton, Goldsmith, Jackson, & Tibben, 2013; MacLeod et al., 2013; Rolim et al., 2006; Tibben et al., 1997). The use of PST can predict if a person will develop the first symptoms sometime in the near future (Tibben et al., 1997; Lerman, 1997; Rolim et al., 2006). Several studies tried to understand the psychosocial short-term impact, i.e., during one year, of this type of genetic testing (Lerman, 1997; Tibben et al., 1997; Michie, Bobrow, & Marteau, 2001; Lêdo, 2002; Codori et al., 2004; Rolim et al., 2006; Tibben, 2007; Lêdo, Leite, & Sequeiros, 2013), but very few have studied such impact in the middle- and long-term period of time (Decruyenaere et al., 2003; Timman et al., 2004; Decruyen et al., 2004; Gargiulo et al., 2009; Gonzalez et al., 2012).

During the first year of the predictive protocol program, aimed at the short-term impact evaluation, developed at the Center for Predictive and Preventive Genetics (CGPP) at the Institute of Molecular and Cell Biology (IBMC), University of Porto, a national reference model was evaluated for genetic counseling and psychosocial support for people at-risk of suffering of such progressive and debilitating diseases that have currently no effective treatment or cure (Sequeiros, 1996a; Rolim et al., 2006). The middle- and long-term impact

evaluation were studied based on the subjects' initial medical records, considering only those subjects who underwent PST for a genetic disease.

The diseases studied

HD, MJD and FAP are three examples of diseases characterized by monogenic autosomal, dominant, late-onset, and clinically considered as neurodegenerative diseases. These three diseases are incurable and highly debilitating, and may exhibit a broad spectrum of symptoms (Sequeiros, 1996b).

HD (Decruyenaere, Evers-Kiebooms, & Van Den Berghe, 1997; Tibben et al., 1997; Almqvist, Bloch, & Hayden, 1999; Tibben, 2007) is the most studied of the three above mentioned neurodegenerative diseases, largely due to its early discovery by Guselli and colleagues in 1983 of the relevant genetic marker (Codori, Hanson, & Brandt, 1994). PST for HD began in 1986, in Canada and in the United States of America (Tibben et al., 1997; MacLeod et al., 2013), having been extended to Europe at the 90's (Decruyenaere et al., 1997; Almqvist et al., 1999; Codori et al., 2004). The literature already presents some long-term psychosocial impact studies of the HD predictive test (Decruyenaere et al., 2003; Timman et al., 2004; Decruyenaere et al., 2004 ; Gargiulo et al., 2009; Lêdo et al., 2013). Gargiulo et al. (2009) interviewed 119 subjects tested non-carriers and carriers after a mean delay of 3.7 years of knowing the result of the genetic testing they underwent. Depression was frequent in asymptomatic carriers (58%). The self reported impact of the test showed that 27% of non-carriers did not cope well with a favorable result, and a significant percentage of non-carriers (24%) were depressed during the follow-up period of the test. Only a previous episode of depression could be considered a predictive factor for later depression after genetic testing

in both carriers and non-carriers of the HD mutation. Timman et al. (2004) described a 7-10 years psychological effects of PST for HD in 142 individuals and their 104 partners. Carriers and their partners were more distressed immediately after receiving the test result, although their outlooks improved somewhat in the 2-3 year post-test period. They became, on the contrary, more pessimistic when approaching the age of onset of the disease. Carriers, who felt lost during the follow-up period after the disclosure of test results, reported more distress on the pre-test than the retained carriers. The same authors suggested that studies that report few harmful effects may have underestimated the real impact (Timman et al., 2004). Decruyenaere et al. (2003) have carried out a 5 year longitudinal study on psychological distress after predictive testing for HD and on correlates of post-test distress. 24 carriers and 33 non-carriers have participated in the follow-up study. Three points in time were included: baseline, 1 year and 5 years post-test. Five years after the test, the mean distress scores of both carriers and non-carriers were within the normal range. Carriers did not differ from non-carriers in terms of the mean general distress. Compared to non-carriers, however, carriers had significantly less positive feelings and were more consciously avoiding HD related situations and thoughts. The authors suggested that these findings reflect the carriers' conscious and unconscious attempt to escape from pessimism and to minimize negative consequences of the test result (Decruyenaere et al., 2003). Psychological distress, 5 years post-test, was significantly associated with ego-strength. Except for intrusion and avoidance, distress was also associated with test motivation. Compared with the baseline level, the mean depression, general and specific anxiety values had significantly decreased 1

year and 5 years post-test. This evolution was independent of the test result. The pattern of post-test anxiety differed over time, depending on the test motivation.

Two very specific Portuguese diseases, MJD and FAP, have also a severe neurodegenerative pathway, without effective treatment or cure. For MJD, it is important to highlight the frequent signs of cerebellar ataxia, progressive external ophthalmoplegia and pyramidal signs (Coutinho, 1996; Sequeiros, 1996a,b). In 1993, the gene of MJD was finally located on chromosome 14 by a group of researchers led by Takiyama et al. (1993). This was later confirmed in the Portuguese kindred by Sequeiros (1996c). The genetic mutation present in FAP leads to the production of an amyloid protein, which is immunologically related to transthyretin (TTR) that is abnormally degraded, precipitated and stored in body tissues as an amyloid substance and then deposited in various organs leading these patients to experience progressive limitations (Saraiva & Costa, 1986).

Pre-symptomatic diagnosis for FAP has been available since 1984 (Sequeiros, 1996c; Lerman, 1997). Several psychosocial studies have been conducted among families at-risk and their descendants in order to study the short-term psychosocial impact of their PST (Tibben et al., 1997; Michie et al., 2001; Lêdo, 2002; Codori et al., 2004; Leite, 2006; Rolim et al., 2006; Paneque et al., 2009) and, in general, no negative outcomes were shown. There is, however, a lack of research concerning the middle- and long-term PST psychological impact (Almqvist et al., 2003; Timman et al., 2004). Therefore, it becomes important to study the middle- and long-term psychological impact of information about the genetic status of subjects who underwent the PST and compare the Portuguese findings with the few foreign studies for HD.

The main objective of the research addressed in the present study is to contribute to increase the knowledge about the follow-up studies investigating the long-term consequences of PST, as suggested by Timman et al. (2004), in the context of the Portuguese reality that includes other diseases of late-onset beyond HD. Consequently, symptomatic depression was studied and the hypothesis addressed was that the levels of depression would increase for carriers and decrease for non-carriers in the middle- and long-terms after PST result disclosure and the oncoming age of onset.

METHODS AND INSTRUMENTS

This descriptive cross-sectional study was based upon the data gathered from the individual's medical records after completing one year PST for genetic autosomal dominant late-onset diseases (MJD, HD and FAP) in CGPP, at least three years before the study, the only criteria of inclusion in this study, both for carriers as for non-carriers. All subjects who accepted to undergo one year protocol, were previously informed about the purpose of the research and have signed a written consent authorizing the use of their data for scientific research purposes. The guidelines for the investigation were accepted by the Institute for Molecular and Cell Biology (IBMC) ethic committee.

The subjects were contacted only one time, during which the socio-demographic questionnaire and the Beck Depression Inventory (BDI) were both filled in (Beck et al., 1961; Beck et al., 1996).

Participants

A survey and updating was made of the 686 subjects' addresses that had completed their respective PST protocol at least three years ago, before sending the set of specific

questionnaires by mail. Of the 686 subjects, only 203 subjects answered, making them effective participants of the study.

In terms of the socio-demographic main features, and after analyzing table 1, it is possible to observe that 58.1% participants were female and that, in terms of age, the majority of the participants ranged up to 30 years. Most of the subjects who at the completion of the one year PST protocol were single, are now actually married. Regarding the profession, participants had mainly professions that involved some responsibilities and had completed higher education (1st Graffar Index). Second in range, appear those participants that have retired. Most subjects underwent the PST for PAF (83.7%) and had the carrier genetic status (36.5%). It was important to consider, among carriers, those who meanwhile became symptomatic for their disease (14.5%) and, in the case of FAP, if some of these symptomatic patients have already had liver transplantation (4.5%). Out of the 203 subjects that answered, there was the need to establish three cutoff points that signal out for how long subjects had been informed about their PST result: 32.2% had known their genetic status for 4 years, 47% for 7 years and 20.8% for 10 years.

Chi-Square (χ^2) was calculated to assess whether there were significant differences between the samples at the cutoff points. Differences were only found regarding the type of disease. (Insert table 1)

When analyzing table 1, it is possible to understand that participants are distributed by the three cutoff points of 4, 7 and 10 years. However, if focusing on the group of subjects who completed the protocol seven years ago, the mean age increased (31-40 years) and, in terms of the profession, the number of retired participants has also increased.

Instruments

The socio-demographic variables - *gender*, *age*, *profession*, and *marital status* - and a clinical variable - *current clinical status* - were gathered based on the answers to a questionnaire sent to the participants (carriers and non-carriers).

The variable depression was assessed using the Portuguese version of BDI (Beck et al., 1961; Beck et al., 1996). This inventory was translated and adapted since 1973 (Vaz-Serra & Pio-Abreu, 1973a,b) and identifies depression symptoms such as sadness, pessimism, sense of failure, dissatisfaction, guilt, expectation of punishment, disappointment with himself, self-criticism, suicidal ideation, tearfulness, irritability, social withdrawal, indecisiveness, body image distortion, loss of energy, changes appetite, insomnia, fatigue, weight loss, health concerns and loss of libido (Beck et al., 1996). It is a self-response inventory consisting of 21 items, designed to measure the severity of depressive symptoms. Each item has 4, 5 or 6 statements, sorted according to the symptom's severity, which may be none, mild, moderate or severe.

The subject's task is to choose the statement that is closest to its current state. The study of BDI psychometric properties showed that it is an instrument with good reliability, as mentioned by Beck, and also good validity, since Cronbach's alpha (α) is 0.84 (Pinto-Gouveia, 1990).

Regarding the Portuguese population, Vaz-Serra and Pio-Abreu (1973a,b) suggest that the value 12 is the cutoff point above which the difference between normal and depressed population is set.

Procedure

The work began with the group of subjects who signed the written informed consent and have completed the PST one year protocol for genetic counseling and psychosocial assessment within CGPP for more than three years, regardless of the subjects being diagnosed as carriers or non-carriers for the three studied diseases. Then, by mail, a set of specific questionnaires was sent depending on whether the subject was a carrier or non-carrier. Besides containing some items to update the socio-demographics information - as marital status, profession or significant life changes – the questionnaires also included some questions about the current clinical status - in carriers, if a person remained asymptomatic or if that person had already presented symptoms - and, finally, some questions concerning the existence of any link to the context of the respective disease or, on the contrary, a withdrawal from the reality associated with the disease, using some psychological scales such as BDI. A cover letter containing information about: the researcher, the nature and objectives of the study and recalling the principle of confidentiality displayed when the subject was originally registered in the protocol for the PST was also included.

A period of 6 months was determined to receive the participant's responses by mail.

Afterwards, those answers were integrated into a database, specifically developed using IBM SPSS Statistics 19.

Data Analysis

The statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics 19 (Norusis, 2011). Two distinct types of analysis were carried out: descriptive and inferential.

In terms of the descriptive analysis, the measures used were: frequencies, mean, standard deviation (SD), minimum and maximum. In terms of the inferential analysis carried out, it became a necessary complement and the options made have included bivariate statistical analysis – ANOVA and bivariate correlation - and prediction for the identification of groups - factor analysis and discriminant analysis.

RESULTS

Analysis of the items frequency in the sample considering the gender variable

The twenty one descriptive items of the scale were analyzed considering the mean, SD and percentage of symptomatic responses - namely, those scored with 1, 2 or 3 points - for the total sample and for carriers and non-carriers. It was possible to confirm that there were statistically significant differences in relation to item 8 (self-criticism), item 15 (loss of energy), item 17 (fatigue) and item 20 (health concerns), and that carriers had higher values in all items than non-carriers.

The items presenting higher percentage of symptomatic responses were loss of interest, irritability and fatigue - for carriers - and loss of interest, self-criticism and change of sleep patterns - for non-carriers.

When comparing the items' mean between men and women, no statically significant differences were found, except regarding crying and loss of sexual interest items, which were higher in women. This phenomenon is, however, common in the general population.

Descriptive analysis of BDI total scores and subscales

The descriptive analysis of the results of the BDI total scores and subscales for: (a) the total sample, (b) carriers and non-carriers samples and (c) the specific samples resulting from the three cutoff points considered was performed.

As it is possible to observe in table 2, carriers presented higher values than non-carriers and those differences were statistically significant for the BDI total scores ($F = 5.138$; $df = 1$; $p = 0.025$) and for BDI somatic subscale ($F = 6.013$; $df = 1$; $p = 0.015$).

(Insert table 2)

In table 2, it is possible to observe that symptomatic carriers presented higher values than non-symptomatic carriers and that those differences were statistically significant for the BDI total scores ($F = 18.087$; $df = 1$; $p = 0.000$), BDI cognitive-affective ($F = 7.657$; $df = 1$; $p = 0.007$) and BDI somatic subscale ($F = 38.221$; $df = 1$; $p = 0.000$).

Concerning the three cutoff points considered, the means, as well as the SD, were very similar for the BDI total scores and subscales (table 3) and there are no statistically significant differences for the BDI total scores, BDI cognitive-affective and BDI somatic for the total sample.

(Insert table 3)

The correlations between BDI total scores ($r = -0.027$, $p = 0.724$) and BDI cognitive-affective ($r = -0.053$, $p = 0.465$) and BDI somatic ($r = 0.033$, $p = 0.649$) subscales and the cutoffs were calculated, and it was possible to confirm that these correlations are not significant.

Considering the three cutoff points and the test result (carrier and non-carrier), no statistically significant differences were found regarding the BDI total scores, the BDI

cognitive-affective and the BDI somatic subscales for sample of carriers (table 4), as well as no significant correlations were found between BDI total scores ($r = -0.102, p = 0.304$) and BDI cognitive-affective ($r = -0.117, p = 0.231$) and BDI somatic ($r = -0.045, p = 0.647$) subscales, and the cutoff points for this sample.

Taking into account the three cutoff points and the current status of individuals, statistically significant differences were found for the sample of symptomatic carriers relating the BDI total scores ($F = 4.017, df = 2; p = 0.032$). The differences found for the BDI cognitive-affective and the BDI somatic subscale are, however, not significant (table 4). Significant correlations were found between the BDI total scores ($r = -0.506, p = 0.008$) and BDI somatic ($r = -0.447, p = 0.019$) and BDI cognitive-affective ($r = -0.418, p = 0.030$) subscales, and the cutoff points for this sample. Since these last correlations are negative, it is possible to conclude that as time passes, the depression's value decreases.

(Insert table 4)

Considering the three cutoff points and the current status of carriers (symptomatic and asymptomatic), no statistically significant differences were found for the sample of asymptomatic carriers relating the cutoff points in what concerns the BDI total scores, the BDI cognitive-affective and BDI somatic subscales (table 4). Similarly, there are no significant correlations between BDI total scores ($r = -0.034, p = 0.778$) and BDI cognitive-affective ($r = -0.097, p = 0.419$) and BDI somatic ($r = -0.081, p = 0.506$) subscales, and the cutoff points for this sample.

Finally, and taking also into account the three cutoff points, we found no statistically significant differences considering the cutoff points and the BDI total scores, the BDI somatic

and the BDI cognitive-affective subscales for the sample of non-carriers (table 5). The correlations between the BDI total scores ($r = -0.087$, $p = 0.428$) and the BDI cognitive-affective ($r = -0.034$, $p = 0.757$) and the BDI somatic subscales ($r = 0.164$; $p = 0.131$) and the cutoff points are not significant for this sample.

(Insert table 5)

When analyzing tables 3 to 5, it is possible to see that, in the total sample, the values of the BDI total scores and the BDI cognitive-affective subscale diminish over the years, although slightly. The opposite happens with the BDI somatic subscale (table 3). The same happens with the sample of carriers, except for the BDI somatic subscale and, for this sample, the value of the subscale rises at a cutoff of point of 7 years and goes back down at a cutoff point of 10 years (table 4). In relation to symptomatic carriers (table 4), the values of the BDI total scores and the two subscales decrease as the years pass. The same happens in the sample of non-symptomatic carriers (table 4), although for the BDI total scores and the BDI somatic subscale a slight rise occurs at the cutoff point of 7 years. Interestingly, in the sample of non-carriers, the values of the BDI total scores increase as the cutoff points increase as well. In relation to the BDI cognitive-affective subscale and the BDI somatic subscale, however, the values rise at a cutoff point of 7 years and decrease at the cutoff point of 10 years (table 5). This fact contradicts the initial hypothesis that the depression's levels would increase for carriers and decrease for non-carriers in the middle- and long-terms psychological impact after PST disclosure result and the oncoming age of onset of the disease.

Comparison of the means for the BDI total scores and the two subscales, with the socio-demographic variables

The BDI's means with all independent variables were analyzed. For some of them, however, no statistically significant values were found. That was the case of gender, marital status, type of disease, contact with the disease, neurological examination and cutoff points.

Nevertheless, women presented overall higher averages than men, concerning the BDI total scores and the two BDI subscales values.

Significant differences were, however, found regarding age, profession, changes in life, test result, current state, carriers with symptoms, psychological support, and the difficulty to talk about the disease (table 6).

As table 6 shows, carriers present higher means in the BDI total scores and the BDI somatic subscale values. Regarding the current clinical status, it is possible to verify that carriers already with symptoms - FAP carriers with the disease and which had liver transplantation - where the ones presenting higher means both in the BDI total scores as in the BDI subscales scores. It is also worth noting that subjects who have never had psychological support consultations present lower scores either in the BDI total scores or in subscales. It is important to highlight that the highest values of the BDI total scores and subscales are present on those individuals who consider the matter of the disease uncomfortable and who have undergone substantial changes in their lives.

(Insert table 6)

Regarding the variable profession, pensioners and subjects with professions of some responsibility (3rd Graffar index) are those with the highest values for the BDI total scores and for BDI subscales.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

The results obtained are acceptable considering the internal consistency of the BDI scale, since the α values for all groups of subjects were, in general, around 0.80, leading to conclusion that it is also a valid instrument to study this specific sample. This high internal consistency is agrees with what was found in standardization studies for the Portuguese population (Vaz-Serra & Pio-Abreu, 1973a,b).

From the performed descriptive analysis, it was possible to confirm what previous studies have reported (Bloch et al., 1989; Paneque et al., 2007; Gargiulo et al., 2009), i.e., that the female population tends to present higher levels of psychopathology and, in general, this happens in relation to the depressive disorder, which women are more likely to suffer (Kessler, 2003). A larger number of subjects who received the result of carrier present higher values of psychopathology than those receiving the result of non-carrier.

In a detailed analysis of the BDI items, and taking into account the differences between the groups of carriers and non-carriers, carriers presented higher scores on responses to item 8 (self-criticism), item 15 (loss of energy), item 17 (fatigue) and item 20 (health concerns) compared with non-carriers. Items presenting higher percentages of symptomatic responses, i.e., listed with more than 1 point, were item 17 (fatigue), item 11 (irritability) and item 12 (loss of interest) for the group of carriers, and item 8 (self -criticism), item 16 (change in sleep patterns) and item 12 (loss of interest) for the group of non-carriers.

Analyzing the mean values, and taking into account the PST results (carriers *versus* non-carriers) communicated to the subjects years earlier, it is possible to say that carriers presented higher mean values, lower than 12 in general, indicating the absence of depression, although the values for SD are high. Continuing with the mean analysis, but now distinguishing who had the PST 4, 7 or 10 years ago, the trend appears to be similar, i.e., slightly higher values for carriers but lower than the value of 12 points, from which it is considered mild depression. No significant difference between subjects who underwent PST for more or less years is found. It is possible to observe highest averages for the subjects who underwent PST 7 years ago, but without statistical significance. From the data obtained, no conclusion can be drawn about the difference between the middle- (4 years) and long-term (7 to 10 years) psychological impact. Furthermore, data does not allow to conclude that those receiving the result of carrier may feel more disturbed than those receiving the result of non-carrier.

Again, this initial analysis seems to support the idea of a small negative psychological impact (middle / long-term), resulting from the completion of PST and knowledge of the subjects genetic status, as other studies had already reported (Tibben et al., 1997; Broadstock M, Michie, & Marteau, 2000; Meiser & Dunn, 2000; Duisterhof et al., 2001). The hypothesis of the self-selection which states that individuals emotionally and psychologically better prepared to perform the PST are those who, in fact, had performed it years before, and who return to the successive follow-ups (Codori, Hanson, & Brandt, 1994; Rolim et al., 2006; Paneque et al., 2007; Tibben, 2007), seem to continue to explain the tendency of the results obtained. Thus, it is possible to infer about the possibility of these same individuals to be

more receptive to respond to the questionnaires, years later, as other authors have mentioned (Timman et al., 2004). According to those authors, people who continued to attend the follow-ups years later, would be those that would present less psychological disturbance from the beginning and who have never gave up the follow-ups, and who did not present avoidance mechanisms towards the reality of the disease.

The conclusions to drawn based on the results must take into account a careful and detailed analysis of independent clinical variables, namely when analyzing the group of carriers and focus on their current status. Those who have begun in the meanwhile to present symptoms, as well as, in the case of FAP patients, those who had been transplanted, presented average values that pointed out to mild depression or very close to it, respectively. The mean of non-symptomatic carriers were found to be very similar to non-carriers, corroborating what Licklederer, Wolff, & Barth (2008) had also observed, stating that no difference between these two conditions seem to exist. This fact seems to reveal that while representing a reality that is more or less distant, and that is more or less expected but that has not been yet experienced and, therefore, it is not real, the idea of the disease does not affect the emotional life of the subjects that only when facing the first symptoms, seem to feel compelled encounter this reality and, perhaps, to try to mentally and emotionally elaborate it for the first time. This point of view becomes even more clear, when analyzing the results relating the question "Do you continue without presenting any symptoms of the disease?". The subjects answering "no" or "maybe" were the ones presenting values which revealed mild depression, i.e., it seems that to establish the existence of symptoms apparently increases the degree of depression, although the suspicion of the disease existence may

already be disturbing to the subjects. These findings confirm the reference made in two previous studies (Timman et al., 2004; Tibben, 2007) about the importance of further investigation on the avoidance mechanisms used by carriers that are still asymptomatic. Analyzing the means of the BDI in relation to the independent variables in the present study, statistically significant values were also found for many socio-demographic variables. Regarding the variable profession, the individuals who are retired presented higher means. The same happened with individuals whose profession refers to the 3rd Graffar Index - professions of medium and technical level. The former may correspond to those individuals already unable to work due to the disease. The values found in the latter will probably have nothing to do with the PST and subsequent genetic status result, but only with the valorization of the labor reality that is felt as unsatisfactory.

It was also found that individuals who have had, over the years, one or more psychological consultations, were those presenting the highest means, corroborating, once more, the idea that they seem to be the ones more disturbed, i.e., those who ask for, or use, psychological help.

When faced with the question of the existence of remarkable life events in recent years, the group of carriers confirming these events was the one who presented higher means. The fact that these events are mostly described as lost or disease of loved ones may be the cause of a more depressive experience, which reflects into higher BDI means.

When trying to analyze the mean values of the BDI total scores found, depending on the time elapsed since the PST, no statistically significant differences were found when comparing carriers with non-carriers, an interesting result. There seem to be no major differences

depending if the test was carried out for more or less time, and the age of onset is more or less close.

The exception happens precisely in the group of symptomatic carriers, already sick, where statistically significant differences were found in function of time. Very high values were found, on the frontier of moderate depression, in individuals who underwent the PST for four years and already presented symptoms. Patients who took the test 7 years ago presented means very close to mild depression and the symptomatic carriers who performed the PST 10 years ago presented much lower mean values very similar to the means of non-carriers or asymptomatic carriers.

This evidence is important in two situations: (1) on one hand, how long ago have the subjects performed the PST and, for asymptomatic patients, the threat of approaching the age at onset of the first symptoms does not seem to affect the individuals. Whether the subjects live or not with the symptoms of the disease, (2) on the other hand, those subjects who had apparently little time since the communication of the result of carrier until the onset of the first symptoms are the ones that are more depressive. This situation no longer occurs for those individuals who performed the PST 10 years ago and are, therefore, more familiar with the disease.

This study is a cross-sectional one, with a possible response limitation, since only 203 subjects answered out of the 686 contacted, and so 70.4% potential participants did not integrate the study. The consequence of this fact is that no clear conclusions can be drawn on the development of the depression. The subjects were not monitored for current use of antidepressant and/or anxiolytic medication at the moment of the evaluation, which might

account as an attenuating factor, because it contributes to minimize the depression. The categorization of the time since PST into three different cutoff points of 4, 7 and 10 years weakens the study, because the differences found at different times are not significant.

REFERENCES

Almqvist, E.W., Bloch, M., & Hayden, M. (1999). A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington Disease. *American Journal of Human Genetics*, 64, 1293-1304.

Almqvist, E.W., Brinkman, R.R., Wiggins, S., & Hayden, M.R. (2003). Canadian Collaborative Study of Predictive Testing. Psychological consequences and predictors of adverse events in the first 5 years after predictive testing for Huntington's disease. *Journal of Clinical Genetics*, 64(4), 300-309.

Beck, A., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An Inventory for measure depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.

Beck, A.T., Steer, R.A., Ball, R., & Ranieri, W.F. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories –IA and –II in Psychiatric Outpatients. *Journal of Personality Assessment*, 67, 588-597.

Bloch, M., Fahy, M., Fox, S., & Hayden, M. (1989). Presymptomatic testing for Huntington disease: II. Demographic characteristics, life-style patterns, attitudes, and psychosocial assessments of the first fifty-one test candidates. *American Journal of Medical Genetics*, 32, 217-224.

Broadstock, M., Michie, S., & Marteau, T.M. (2000). The psychological consequences of predictive genetic testing: a systematic review. *European Journal of Human Genetics*, 8(10), 731-738.

Codori, A.M., Hanson, R., & Brandt, J. (1994). Self-selection in predictive testing for Huntington's disease. *American Journal of Medical Genetics*, 54, 167–173.

Codori, A.M., Slavney, P.R., Rosenblatt, A., & Brandt, J. (2004). Prevalence of major depression one year after predictive testing for Huntington's disease. *Journal of Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 8(2), 114-119.

Coutinho, P. (1996). Clinical features, natural history and epidemiology in the Machado-Joseph disease. In J. Sequeiros (ed), *The Predictive Test of Machado-Joseph Disease* (15-22). Porto: UniGENe/IBMC.

Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., & Van Den Berghe, H. (1997). Non-participation in predictive testing for Huntington's Disease: individual decision-making, personality and avoidant behavior in the family. *European Journal of Human Genetics*, 5, 351-363.

Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Cloostermans, T., Boogaerts, A., Demyttenaere, K., Dom, R., & Fryns, J.P. (2003). Psychological distress in the 5-year period after predictive testing for Huntington's disease. *European Journal of Human Genetics*, 11(1), 30-8.

Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Cloostermans, T., Boogaerts, A., Demyttenaere, K., Dom, R., & Fryns, J.P. (2004). Predictive testing for Huntington's disease: relationship with partners after testing. *Journal of Clinical Genetics*, 65, 24-31.

Duisterhof, M., Trijsburg, R.W., Niermeijer, M.F., Roos, R.A.C., & Tibben, A. (2001). Psychological studies on Huntington's disease: making up the balance. *Journal of Medical Genetics*, 38, 852-861.

Gargiulo, M., Lejeune, S., Tanguy, M., Lahlou-Laforet, K., Faudet, A., Cohen, D., Feingold, J., & Durr, A. (2009). Long-term outcome of presymptomatic testing in Huntington disease. *European Journal of Human Genetics*, 17, 165–171.

Gonzalez, C., Gomes, E., Kazachkova, N., Bettencourt, C., Raposo, M., Taylor, T., MacLeod, P., Vasconcelos, J., & Lima, M. (2012). Psychological well-Being and family satisfaction levels five years after being confirmed as a carrier of the Machado-Joseph Disease mutation. *Journal of Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 16(12), 1-6.

Kessler, R.C. (2003). Epidemiology of women and depression. *Journal of affective disorders* 74(1): 5-13.

Lêdo, S. (2002). *The first day of the rest of their lives. Some psychological aspects of Amyloidosis*. MSc Thesis, Institute of Applied Psychology, Lisbon, Portugal.

Lêdo, S., Leite, A., & Sequeiros, J. (2013). Anxiety and pre-symptomatic testing for neurodegenerative disorders. *Open Journal of Genetics*, 3, 14-26

Leite, A. (2006). *Psychosocial Determinants of Adherence to Pre-Symptomatic Testing in Hereditary Neurological Diseases of Late Onset*. PhD Thesis - University of Porto, Portugal.

Lerman, C. (1997). Psychological aspects of genetic testing: introduction to the special issue. *Journal of Health Psychology*, 16 (1), 3-7.

Lickleder, C., Wolff, G., & Barth, J. (2008). Mental health and quality of life after genetic testing for Huntington disease: a long-term effect study in Germany. *American Journal of Medical Genetics*, 146A(16), 2078-2085.

MacLeod, R., Tibben, A., Frontali, M., Evers-Kiebooms, G., Jones, A., Martinez-Descales, A., Roos, R.A., & Editorial Committee and Working Group 'Genetic Testing Counselling' of the European Huntington Disease Network (2013). Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's Disease. *Journal of Clinical Genetics*, 83(3), 221–231.

Meiser, B. & Dunn, S. (2000). Psychological impact of genetic testing for Huntington disease: an update of the literature. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 69(5), 574-578.

Michie, S., Bobrow, M., & Marteau, M. (2001). Predictive genetic testing in children and adults: a study of emotional impact. *Journal of Medical Genetics*, 38, 519-526.

Norusis, M.J. (2011). *PASW Statistics 19 Guide to Data Analysis*. Inc. SPSS, Publisher: Pearson.

Paneque, H.M., Prieto, A.L., Reynaldo, R.R., Cruz, M.T., Santos, F.N., Almaguer, M.L. et al. (2007) Psychological aspects of presymptomatic diagnosis of spinocerebellar Ataxia type 2 in Cuba. *Journal of Community Genetics*, 10, 132–139.

Paneque, H.M., Lemos, C., Sousa, A., Velázquez, P.L., Fleming, M., & Sequeiros J. (2009). Role of the disease in the psychological impact of pre-symptomatic testing for SCA2 and FAP ATTRV30M: experience with the disease, kinship and gender of the transmitting parent. *Journal of Genetic Counseling*, 18, 483–493.

Pinto-Gouveia, J. (1990). *Cognitive Factors of Vulnerability to Depression (Study of their interaction with life events)*. PhD Thesis - University of Coimbra, Portugal.

Rolim, L., Leite, A., Lêdo, S., Paneque, M., Sequeiros, J., & Fleming, M. (2006). Psychological aspects of pre-symptomatic testing for Machado-Joseph disease and familial amyloid polyneuropathy type I. *Journal of Clinical Genetics*, 69(4), 297–305.

Saraiva, M.J. & Costa, P. (1986). Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese type: phenotype and genotype. In M.L. Sales-Luís (ed) *Symposium on Peripheral Neuropathies* (207-212). Lisbon.

Sequeiros, J. (1996a). Classical genetics and molecular genetics in Machado-Joseph disease. In J. Sequeiros (ed) *The Predictive Test of Machado-Joseph Disease* (33-48). Porto: UnIGENe/IBMC.

Sequeiros, J. (1996b). Genetic counseling and predictive testing in Machado-Joseph disease. In J. Sequeiros (ed) *The Predictive Test of Machado-Joseph Disease* (97-112). Porto: UnIGENe/IBMC.

Sequeiros, J. (1996c). History of Machado-Joseph Disease. In J. Sequeiros (ed) *The Predictive Test of Machado-Joseph Disease* (3-14). Porto: UnIGENe/IBMC.

Skirton, H., Goldsmith, L., Jackson, L., & Tibben, A. (2013). Quality in genetic counselling for presymptomatic testing — clinical guidelines for practice across the range of genetic conditions. *European Journal of Human Genetics*, 21, 256-260.

Takiyama, Y., Nishizawa, M., Tanaka, H., Kawashima, S., Sakamoto, H., Karube, Y., Shimazaki, H., Soutome, M., Endo, K., Ohta, S., Kagawa, Y., Kanazawa, I., Mizumo, Y., Yoshida, M., Yuasa, T., Horikawa, Y., Oyanagi, K., Nagai, H., Kondo, T., Inuzuka, T., Onodera,

O., & Tsuji, S. (1993). The gene for Machado-Joseph disease maps to human chromosome 14q. *Journal of Nature Genetics*, 4, 300–304

Tibben, A., Timman, R., Bannink, E., & Duivenvoorden, H. (1997). Three years follow-up after presymptomatic testing for Huntington's Disease in tested individuals and partners. *Journal of Health Psychology*, 16(1), 20-35.

Tibben, A. (2007). Predictive testing for Huntington's disease. *Brain Research Bulletin*, 72(2-3 SPEC. ISS.), 165-171.

Timman, R., Roos, R., Maat-Kievit, A., & Tibben, A. (2004). Adverse Effects of Predictive Testing for Huntington Disease Underestimated: Long-Term Effects 7–10 Years After the Test. *Journal of Health Psychology*, 23(2), 189-197.

Vaz-Serra, A. & Pio-Abreu, J.L. (1973a). Measurement of depressive disorders. I - Essay application of Beck Depression Inventory for a Portuguese sample of depressed patients. *Journal Medical Coimbra*, 20, 623-644.

Vaz-Serra, A. & Pio-Abreu, J.L. (1973b). Measurement of depressive disorders. II - Preliminary study of new symptom clusters to complement the Beck Depression Inventory. *Journal Medical Coimbra*, 20, 713-736.

Tables

Table 1- Description of the total sample by years of protocol disclosure

		(n = 203)	(%)	Number of Years of Protocol					
				4		7		10	
				n	%	n	%	n	%
Gender ($\chi^2 = 2.020$; $df = 2$; $p = 0.364$)	Female	118	58.1	33	58.1	58	61.1	26	61.9
	Male	85	41.9	32	41.9	37	38.9	16	38.1
Age ($\chi^2 = 9.636$; $df = 10$; $p = 0.473$)	≤ 30 years	88	43.3	32	49.2	40	42.1	15	35.7
	31 – 40 years	62	30.5	14	21.5	32	33.7	16	38.1
	41 – 50 years	20	9.9	7	10.8	10	10.5	3	7.1
	51 – 60 years	22	10.8	9	13.8	6	6.3	7	16.7
	61 – 70 years	8	3.9	2	3.1	5	5.3	1	2.4
	≥ 71 years	3	1.5	1	1.5	2	2.1	0	0.0
Marital status (At PST)	Single	104	51.2						
	Married	89	43.8						
	Divorced	5	2.5						
	Widow	2	1.0						
Marital status (Current) ($\chi^2 = 9.833$; $df = 8$; $p = 0.277$)	Single	53	26.6	31	26.6	21	22.6	8	20.0
	Married	132	66.5	30	66.5	65	69.9	30	75.0
	Divorced	10	5.0	1	5.0	5	5.4	1	2.5
	Widow	3	1.5	0	0.0	2	2.1	1	2.5
Profession ($\chi^2 = 9.897$; $df = 14$; $p = 0.770$)	Retired	40	19.7	15	23.1	15	15.8	10	23.8
	Unemployed	19	9.4	7	10.8	8	8.4	4	9.5
	Student	15	7.4	4	6.2	9	9.5	2	4.8
	1 st Graffar index	59	29.1	19	29.2	29	30.5	11	26.2
	2 nd Graffar index	11	5.4	2	6.2	6	6.3	1	2.4
	3 rd Graffar index	4	2.0	3	4.6	0	0.0	1	2.4
	4 th Graffar index	22	10.8	6	9.2	11	11.6	5	11.9
Type of Disease ($\chi^2 = 15.880$; $df = 4$; $p = 0.003$)	5 th Graffar index	33	16.3	7	10.8	17	17.9	8	19.0
	FAP	170	83.7	46	70.8	84	88.4	39	92.9
	HD	29	14.3	15	23.1	11	11.6	3	7.1
PST Result ($\chi^2 = 0.369$; $df = 2$; $p = 0.831$)	MJD	4	2.0	4	6.2	0	0.0	0	0.0
	Non-carrier	91	44.8	30	46.2	43	45.3	17	40.5
Current Clinical Status ($\chi^2 = 4.329$; $df = 6$; $p = 0.632$)	Carrier	112	55.2	35	53.8	52	54.7	25	59.5
	Non-carrier	89	44.5	30	46.2	41	44.1	17	41.5
	Asymptomatic	73	36.5	25	38.5	33	35.5	15	36.6
	Carrier								
	Symptomatic Carrier	29	14.5	9	13.8	15	16.1	5	12.2
	Liver Transplanted (FAP carriers)	9	4.5	1	1.5	4	4.3	4	9.8

Note: χ^2 = Chi-Squared Distribution; df = degrees of freedom; p = p -value

Table 2 – Results of the BDI total scores and subscales (M, SD and α) for the total-sample carriers and non-carriers subsamples and symptomatic and non-symptomatic carriers

	Total sample		Carriers		Non-carriers	
	M	SD	M	SD	M	SD
BDI Total Scores*	6.49 ($\alpha = 0.893$)	7.95	7.67 ($\alpha = 0.892$)	8.61	5.08 ($\alpha = 0.893$)	6.88
BDI Cognitive-Affective Subscale	3.94 ($\alpha = 0.863$)	5.35	4.60 ($\alpha = 0.862$)	5.03	3.13 ($\alpha = 0.859$)	4.76
BDI Somatic Subscale*	2.60 ($\alpha = 0.769$)	3.39	3.14 ($\alpha = 0.785$)	3.83	1.95 ($\alpha = 0.711$)	2.65
	Total sample		Symptomatic carriers		Non-symptomatic carriers	
	M	SD	M	SD	M	SD
BDI Total Scores*	6.49 ($\alpha = 0.893$)	7.95	12.69 ($\alpha = 0.847$)	9.05	5.26 ($\alpha = 0.890$)	7.02
BDI Cognitive-Affective Subscale*	3.94 ($\alpha = 0.863$)	5.35	6.74 ($\alpha = 0.823$)	6.25	3.45 ($\alpha = 0.860$)	4.84
BDI Somatic Subscale*	2.60 ($\alpha = 0.769$)	3.39	6.22 ($\alpha = 0.666$)	4.09	1.76 ($\alpha = 0.755$)	2.77

Note: M = Mean; SD = Standard deviation; *Differences between carriers and non-carriers and symptomatic and non-symptomatic carriers at $p < 0.05$ at $p < 0.05$

Table 3 – Results of the BDI total scores and subscales (M, SD and α) at the three cutoff points (4, 7 and 10 years) for the total sample

	4 Years		7 Years		10 Years	
	M	SD	M	SD	M	SD
BDI Total Scores	6.63 ($\alpha = 0.898$)	8.54	6.63 ($\alpha = 0.901$)	8.00	6.03 ($\alpha = 0.866$)	7.09
BDI Cognitive-Affective Subscale	4.19 ($\alpha = 0.856$)	5.55	4.04 ($\alpha = 0.881$)	5.60	3.33 ($\alpha = 0.825$)	4.50
BDI Somatic Subscale	2.44 ($\alpha = 0.810$)	3.74	2.68 ($\alpha = 0.778$)	3.28	2.73 ($\alpha = 0.680$)	3.12

Note: No statistically significant differences were found in relation to the cutoff points regarding the BDI total scores, the BDI cognitive-affective and the BDI somatic subscales.

Table 4 – Results of the BDI total scores and subscales (M, SD and α) at the three cutoff points (4, 7 and 10 years) for the carriers (in general) and symptomatic and non-symptomatic carriers samples

	4 Years		7 Years		10 Years	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
BDI Total Scores*	8.46 ($\alpha = 0.893$)	9.39	7.93 ($\alpha = 0.885$)	8.17	5.96 ($\alpha = 0.909$)	8.38
BDI Cognitive-Affective Subscale*	5.31 ($\alpha = 0.848$)	5.94	4.65 ($\alpha = 0.871$)	5.80	3.43 ($\alpha = 0.873$)	5.27
BDI Somatic Subscale* ^e	3.14 ($\alpha = 0.815$)	4.39	3.43 ($\alpha = 0.756$)	3.56	2.58 ($\alpha = 0.779$)	3.53
<i>For the symptomatic carriers sample</i>						
	4 Years		7 Years		10 Years	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
BDI Total Scores**	18.33 ($\alpha = 0.795$)	9.03	11.00 ($\alpha = 0.848$)	8.26	5.50 ($\alpha = 0.450$)	4.04
BDI Cognitive-Affective Subscale*	10.00 ($\alpha = 0.796$)	6.40	5.86 ($\alpha = 0.826$)	6.20	2.50 ($\alpha = 0.301$)	1.73
BDI Somatic Subscale*	8.33 ($\alpha = 0.652$)	2.55	5.92 ($\alpha = 0.633$)	3.55	3.20 ($\alpha = 0.297$)	2.78
<i>For the non-symptomatic carriers sample</i>						
	4 Years		7 Years		10 Years	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
BDI Total Scores*	5.08 ($\alpha = 0.885$)	6.97	5.97 ($\alpha = 0.902$)	7.94	4.13 ($\alpha = 0.880$)	5.72
BDI Cognitive-Affective Subscale*	3.84 ($\alpha = 0.840$)	4.96	3.61 ($\alpha = 0.887$)	5.28	2.47 ($\alpha = 0.830$)	3.72
BDI Somatic Subscale*	1.24 ($\alpha = 0.774$)	2.55	2.23 ($\alpha = 0.741$)	3.06	1.67 ($\alpha = 0.773$)	2.53

Note: *M* = Mean; *SD* = Standard deviation; *No statistically significant differences were found in relation to the cutoff points regarding the BDI total scores, the BDI cognitive-affective and the BDI somatic subscales; **Differences between cutoff points at $p < 0.05$

Table 5 – Results of the BDI total scores and subscales (M, SD and α) at the three cutoff points (4, 7 and 10 years) for the non-carriers sample

	4 Years		7 Years		10 Years	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
BDI Total Scores	4.41 ($\alpha = 0.895$)	6.91	5.17 ($\alpha = 0.918$)	7.64	6.13 ($\alpha = 0.709$)	4.97
BDI Cognitive-Affective Subscale	2.83 ($\alpha = 0.858$)	4.80	3.34 ($\alpha = 0.893$)	5.35	3.19 ($\alpha = 0.638$)	3.23
BDI Somatic Subscale	1.59 ($\alpha = 0.758$)	2.59	3.43 ($\alpha = 0.790$)	3.56	2.94 ($\alpha = 0.458$)	2.49

Note: No statistically significant differences were found in relation to the cutoff points regarding the BDI total scores, the BDI cognitive-affective and the BDI somatic subscales.

Table 6: Mean comparison for the BDI total scores and subscales, and socio-demographic variables

		BDI Total Scores				BDI Cognitive-affective Subscale				BDI Somatic Subscale			
		<i>n</i>	<i>M</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
PST Result	Non-Carrier	87	5.08	5.14	0.025	87	3.13	3.69	0.056	87	1.95	6.01	0.015
	Carrier	104	7.67			106	4.60			105	3.14		
Current Clinical Status	Non-Carrier	86	5.12	8.54	0.000	86	3.14	3.98	0.009	86	1.98	17.82	0.000
	Asymptomatic Carrier	70	5.26			71	3.45			70	1.76		
	Symptomatic Carrier	26	12.69			27	6.74			27	6.22		
	Liver Transplanted (FAP carriers)	7	11.43			7	6.14			7	5.29		
Absence of symptoms (carriers)	Yes	65	4.52	14.17	0.000	66	3.00	5.18	0.001	65	1.48	23.86	0.000
	Perhaps	8	13.88			8	7.50			9	6.11		
	No	27	12.89			28	7.11			27	6.11		
Psychological Support	Never	53	4.91	6.22	0.003	53	2.87	5.33	0.006	53	2.04	4.83	0.010
	Once	23	10.04			25	6.08			24	4.13		
	Often	28	10.96			28	6.57			28	4.39		
Uncomfortable Issue	Yes	17	9.24	3.40	0.021	17	6.35	4.16	0.009	17	2.28	1.35	0.266
	Perhaps	13	5.62			13	3.31			13	3.31		
	No	55	3.62			55	2.04			55	1.58		
Life-Events	Yes	52	9.56	5.18	0.025	52	5.84	4.99	0.028	53	3.72	2.44	0.121
	No	52	5.79			54	3.41			52	2.52		
Profession	Retired	37	10.51	3.20	0.003	37	5.78	1.93	0.067	37	4.73	4.34	0.000
	Unemployed	19	7.53			19	4.79			19	2.74		
	Student	13	2.77			13	2.08			13	0.69		
	1 st Graffar index	56	6.86			57	4.33			57	2.47		
	2 nd Graffar index	9	5.56			10	4.40			9	2.44		
	3 rd Graffar index	4	10.25			4	5.50			4	4.75		
	4 th Graffar index	21	4.67			21	2.43			21	2.24		
	5 th Graffar index	32	3.09			32	2.00			32	1.09		

Note: *M* = Mean; *F* = Snedecor's *F* distribution or the Fisher–Snedecor distribution; *p* = *p*-value

Artigo 6 - Pre-symptomatic testing for HD, MJD and FAP neurodegenerative disorders: middle- to long-term psychopathological impact.

Lêdo, S., Leite, A., Souto, T., Dinis, M. A., & Sequeiros, J. (2015).

Submetido ao Journal of Community Genetics.

Title: Pre-symptomatic testing for HD, MJD and FAP neurodegenerative disorders: middle- to long-term psychopathological impact

Lêdo, Susana; Leite, Ângela; Souto, Teresa; Dinis, Maria Alzira P.; Sequeiros, Jorge

ABSTRAT

The middle- (4 years) to long-term (7 and 10 years) psychological impact of pre-symptomatic testing (PST) is still today a relevant topic of study. In this cross-sectional study we have investigated the middle- to long-term psychopathological impact of PST for 3 autosomal dominant late-onset diseases: Huntington's disease (HD), Machado-Joseph disease (MJD) and Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP) TTR V30M. The study included 203 subjects: 170 (83.7%) were subjects who underwent the PST for FAP, 29 (14.3%) for HD and 4 (2.0%) for MJD. Of these 203 subjects, 73 were still asymptomatic carrier, 29 (14.5%) were symptomatic carrier, 9 (4.5%) were FAP patients who already underwent the liver transplant and 89 (44.5%) were non-carrier. Subjects were mostly women (58.1%) and married (66.5%).

The instrument applied for the psychopathological evaluation was the Brief Symptom Inventory (BSI). Scores of dimensions and indexes increased when comparing with the short-term psychological impact values presented in previous studies. They were higher for the symptomatic carriers and for those who had made one or more psychological support consultations over the years, suggesting there is a psychological long-term impact. Taking into account the cutoff points considered (4, 7 and 10 years), it is important to highlight that a valuable result was found, from a clinical perspective. There are no differences between the psychological impact in the middle- to long term.

Keywords: Pre-symptomatic testing, psychopathological impact, BSI dimensions, autosomal dominant late-onset diseases, HD, MJD, FAP, cutoff points, GSI, PSTI, PSDI.

INTRODUCTION

For the past 20 years, the paradigm of predictive testing for the late-onset neurodegenerative diseases such as Huntington's disease (HD) has been implemented and adapted for others diseases of late-onset around the world (Hawkins, Ho & Hayden 2011). Machado-Joseph disease (MJD) and Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP) TTR V30M are two examples of monogenic, autosomal, dominant, late-onset, and clinically considered as neurodegenerative diseases. For these two diseases, the HD Pre-symptomatic Testing (PST) protocol has been adapted and implemented over the past 15 years (Sequeiros, Pinto-Basto, Rocha, Lêdo, Leite, Rolim, Branco et al 2006). MJD and FAP are two very specific Portuguese diseases with a severe neurodegenerative evolution and with no effective cure. For MJD, frequent signs of cerebellar ataxia, progressive external ophthalmoplegia and pyramidal signs can be reported (Coutinho 1996; Lima, Coutinho 1980 cit in Sequeiros 1996a; Sequeiros 1996b; Sequeiros et al 2006). In 1993, MJD gene was finally located on chromosome 14 by a group of researchers led by Shoji Tsuji, and later confirmed in the Portuguese kindred by Sequeiros (1996a). In terms of the genetic mutation present in FAP, it leads to the production of an amyloid protein, immunologically related to transthyretin (TTR) that is abnormally degraded, precipitated and stored in tissues as an amyloid substance (Saraiva, 1986) and then deposited in various organs' tissues, leading these patients to subsequently experience progressive limitations (Lopes, Felming 1996; Lopes, Fleming 1998).

Several studies have tried to understand the PST psychosocial short-term impact, which includes a one year period. The majority of those studies concluded for the absence of severe negative impact (Lerman 1997; Lêdo 2002; Rolim, Leite, Lêdo, Paneque, Sequeiros, Fleming 2006; Tibben 2007; Lêdo, Leite, Sequeiros 2013; Lêdo, Paneque, Rocha, Leite, Sequeiros 2013). However, it is possible to find in the literature a few studies investigating the PST psychosocial impact in the middle- to long-term (Almqvist, Brinkman, Wiggins, Hayden, The Canadian Collaborative Study of Predictive Testing 2003; Decruyenaere, Evers-Kiebooms, Cloostermans, Boogaerts, Demyttenaere, Dom, Fryns 2003;; Decruyenaere, Evers-Kiebooms, Cloostermans, Boogaerts, Demyttenaere, Dom, Fryns 2004; Timman, Roos, Maat-Kievit, Tibben 2004; Gargiulo, Lejeune, Tanguy, Lahlou-Laforet, Faudet, Cohen, Feingold, Durr 2009;

Gonzalez, Gomes, Kazachkova, Bettencourt, Raposo, Taylor, MacLeod, Vasconcelos, Lima 2012).

At the Center for Predictive and Preventive Genetics (CGPP), Institute of Molecular and Cell Biology (IBMC), University of Porto (Portugal), a national reference model was developed for one year of genetic counseling and psychosocial support protocol for individuals at-risk of suffering of progressive and debilitating diseases such as HD, MJD and FAP (Sequeiros 1996b; Rolim et al 2006). After undergoing a one year PST protocol, subjects no longer had follow-ups. Consequently, a middle- to long-term psychosocial impact evaluation was not allowed. Lêdo, Paneque, Rocha, Leite and Sequeiros (2013) published an article that study the psychopathological impact for this population after a year of protocol and noticed that values decreased significantly one year after the implementation of the PST, regardless of the studied disease or test result, however, the subjects studied showed, for all subscales and global indexes studied, significantly higher values than those of control groups. Therefore, it became a priority to study the middle- to long-term psychological impact as a result of communicating the genetic status to subjects that underwent the PST, and compare the results obtained with the ones of the few foreign studies for HD (Decruyenaere et al 2003; Decruyenaere et al 2004; Timman et al 2004; Gargiulo et al 2009). The main aim of this research is to help to increase the knowledge about follow-up studies investigating the long-term consequences of PST, as suggested by Timman et al (2004), in the context of the Portuguese reality, which also comprises other diseases of late-onset beyond HD. In this research, some psychopathologic dimensions and indexes were studied (*somatization, obsessive-compulsive, interpersonal sensitivity, depression, anxiety, hostility, phobic anxiety, paranoid ideation, psychoticism*, Global Severity Index (GSI), Positive Symptoms Total Index (PSTI), and Positive Symptom Distress Index (PSDI)) and it was hypothesized that carriers in middle- to long-term period of time after the PST disclosure, approaching the age of onset, could present higher scores in the mentioned dimensions and indexes.

INSTRUMENTS AND METHODS

The research work consists in a descriptive cross-sectional study, resulting from the compilation of the medical records of the subjects who have completed one year PST for three genetic disease autosomal dominant late-onset, HD, MJD and FAP, in CGPP, at least three years ago. When the subjects accepted to start the one year PST protocol, they were all informed about the purpose of the research and have at that time signed a written consent regarding the use of their data collection for scientific research purposes. All investigation lines were accepted by the IBMC ethic committee. The participants were contacted one time only and have answered a socio-demographic questionnaire, which was different according to the fact of the subject being carrier or non-carrier, and the Brief Symptom Inventory, BSI (Derogatis 1993).

The single inclusion criterion for this study consisted in the fact that subjects had previously completed the one year PST protocol in CGPP for at least three years ago, both carriers and non-carriers.

The choice of cut off moments in 4, 7 and 10 years had to do with the following issues: i) cutoff moments of 7 to 10 years have already been chosen in previous studies for HD (Timman et al 2004; Gargiulo et al 2009) when the target consists in studying the psychological impact over the long term; ii) the studies of psychological impact in the middle-term, usually point to the 3 or 5 years as the period to be studied (Tibben et al 1997; Decruyenaere et al 2003; Timman et al 2004; Gargiulo et al 2009; Gonzalez et al 2012), however, with regard to the sample used in this study, the number of subjects who had undergone the PST 3 and/or 5 years ago was reduced when compared to the other groups set for the remaining periods of time. Then an intermediate period of time of 4 years, gathering a large number of people, was considered.

Participants

All 686 subjects having completed their one year PST protocol at CGPP for at least three years ago were contacted by mail in order to send a socio-demographic questionnaire, which

was different according to the fact of the subject being carrier or non-carrier, and the BSI. Only 203 subjects answered, corresponding to the participants in this study.

When analyzing table 1, which presents the socio-demographic characterization of the sample, it is possible to verify that, in terms of gender, 58.1% of subjects were female and the majority of the responses corresponds to age ranging up to 40 years. It should be pointed out that most of the subjects who were single at the end of the one year PST protocol, were presently married when data was collected (when completed one year PST protocol).

Regarding the profession, the majority of subjects had mainly professions involving some responsibilities and had a higher level of education (1st Graffar Index). Second in range, relating the Graffar scale criteria, the group following the preceding one is composed of participants who were already retired from their previous jobs. Most of the subjects underwent the PST for FAP (83.7%) and had received the carrier genetic status result (36.5%). Among carriers, 14.5% became symptomatic for their disease and, in the case of FAP, 4.5% of these symptomatic patients had already accomplished liver transplantation.

(Insert table 1)

Out of the 203 subjects that have answered, there was the need to define three cutoff points that signal out for how long subjects had been informed about their PST result: 32.2% had been informed about their genetic status for 4 years, 47% for 7 years and 20.8% for 10 years (table 2).

(Insert table 2)

When analyzing table 2, which refers to the description of the sample in the three different cutoff points, it also becomes clear that in terms of gender, 58.1% of subjects were female and the majority of the responses corresponds to age ranging up to 40 years as already observed in table 1, with exception of those subjects who completed the protocol 10 years ago, where the mean age increases (31-40 years) and, consequently, raising the number of pensioners. Subjects who underwent the PST protocol 7 years ago, present a higher mean average and many of them are already retired.

Instruments

The socio-demographic data, relating the variables to be studied - *gender, age, profession, current clinical status* and *current marital status* - was collected from the questionnaire sent to participants (carriers and non-carriers). The questionnaire sent to the participants in the study included the following questions (which are in fact clinical variables) "*still without symptoms?*", "*Do you continue to make annual neurological examinations?*", "*Did you ever have psychological support and evaluation?*" and "*Has there been a significant change in your life (marriage, divorce, death of loved one, illness, job change, earth, etc.) in recent years?*". The questions (also clinical variables) included in the questionnaire sent to non-carriers were, "*Do you continue to have direct contact the disease?*" and "*At this time, does it bother you to talk or think about the disease?*".

The variable *psychopathology* was assessed using the BSI. This scale is composed by a total of 53 items, in a Likert format where each item can be rated on one out of five possible grades (0 "rarely" to 4 "very often"). BSI (Derogatis 1993) aims to evaluate the psychopathological symptoms considering nine dimensions and three global indexes (Derogatis 1993), which express psychometric ratings of emotional distress considering the following dimensions: *somatization* (items 2, 7, 23, 29, 30, 33, 37), *obsessive-compulsive* (items 5, 15, 26, 27, 32, 36), *interpersonal sensitivity* (items 20, 21, 22, 42), *depression* (items 9, 16, 17, 18, 35, 50), *anxiety* (items 1, 12, 19, 38, 45, 49), *hostility* (items 6, 13, 40, 41, 46), *phobic anxiety* (items 8, 28, 31, 43, 47), *paranoid ideation* (items 4, 10, 24, 48, 51) and *psychoticism* (or psychosis) (items 3, 14, 34, 44, and 53). In addition to these dimensions, BSI also includes three indexes that capture global psychological distress: (1) GSI, which considers the average of all dimension scores (e.g., 53 items, if there are no blank answers), (2) PSTI, being the number of items graded at a level higher than zero, and (3) PSDI, which corresponds to the sum of values of all items divided by PSTI. A PSDI ≥ 1.7 points to the possible presence of emotional disturbance and a lower value is present in the general population, according to Canavarro (2007). Portuguese psychometric studies (Canavarro 1999) showed adequate levels of internal consistency for the nine dimensions above, with Cronbach's alpha (α) values ranging

between 0.62 (*psychoticism*) and 0.80 (*somatization*) and test-retest coefficients between 0.63 (*paranoid ideation*) and 0.81 (*depression*).

Data Analysis

The statistical analysis was performed using the PASW Statistics Program, version 19.0 (Norusis 2011). Two distinct type of analysis were carried out: descriptive and inferential.

In descriptive statistical analysis, frequencies, mean (*M*) and standard deviation (*SD*), were calculated. The inferential statistical analysis included bi-variate statistical (ANOVA, bi-varying correlation).

RESULTS

Given the amount of data obtained, we will only present results with statistical significance. The tables present results reflecting a higher data volume, and the remaining data is only present in the text.

Descriptive Analysis

The descriptive statistical analysis was performed including the 53 items of the BSI scale, *M*, *SD* and percentage of symptomatic responses, namely those scored with 1, 2, 3 or 4 points, for the total sample and for the *gender* variable.

Statistically significant results were found considering the level of *faintness or dizziness* referred by women and the reference to *pains in heart or chest* and the sense of *fear in open spaces* expressed by men. It was also relevant the fact that women scored higher for *loss of appetite, loneliness and sad (blue) feelings, fear of traveling in public transport, troubling getting breath, avoidance feelings, sensation of empty mind, keyed up* and *thoughts about death* than men (table 3).

The item that presented the higher percentage of symptomatic response (i.e., with responses scored with ≥ 1 points), was the one concerning *feelings of annoyance and irritation* (item 6) in both men and women, although no significant statistical differences were found.

Descriptive analysis of BSI total scores, dimensions and GSI, PSTI and PDSI

The results obtained from the BSI total scores and dimensions for the total sample, and male and female subsamples were analyzed using *M* and *SD*. When analyzing table 4, it is possible to conclude that females present an overall increased value for *M* than males in BSI total scores, dimensions and GSI, PSTI and PDSI. For both gender subsamples, α was high - between 0.62 and 0.97 - which reflects the good reliability of the scale.

(Insert table 3)

When considering the three cutoff points of 4, 7 and 10 years, *M* and *SD* were very similar to the ones relating to BSI total scores, dimensions and indexes (table 4). For the three cutoff points, α was similarly high, pointing to a good scale reliability.

(Insert table 4)

Statistical analyzes were performed taking into account the cutoff points previously considered of 4, 7 and 10 years, but no statistically significant differences were found.

Comparison between the BSI means regarding independent variables

Analyzing the *M* values for the BSI variables, regarding socio-demographic and clinical variables, some statistically significant results were found.

Socio-demographic variables

Gender variable

The *gender* variable presented *M* values for the female subsample that were always higher than *M* men values for the BSI total scores and for BSI *somatization*, *interpersonal sensitivity*, *depression* and *phobic anxiety* dimensions. The *M* values for GSI and PSTI revealed statistically significant differences, as observed in table 5.

(Insert table 5)

Age variable

Concerning the *age* variable, the only significant results were found in the *obsessive-compulsive* dimension - $F = 2.325$; $df = 5$; $p = 0.045$ - and in the PSTI - $F = 2.551$; $df = 5$; $p = 0.029$ - meaning that M age and values increase in a similar direction. The exception occurred with older subjects that presented the lower averages for the same *obsessive-compulsive* dimension, $M_{\leq 30} = 4.71$; $M_{31-40} = 5.71$; $M_{41-50} = 6.22$; $M_{51-60} = 7.00$; $M_{61-70} = 9.29$; $M_{\geq 71} = 4.33$. The same trend is verified for the PSTI - $M_{\leq 30} = 21.24$; $M_{31-40} = 22.37$; $M_{41-50} = 22.20$; $M_{51-60} = 23.73$; $M_{61-70} = 21.75$; $M_{\geq 71} = 13.67$.

Marital status variable

For the *marital status* variable, and according to table 6, widows presented significantly lower M values for almost all dimensions than single, married and divorced subjects. Oppositely, divorced participants presented the highest M values for all the BSI dimensions considered.

(Insert table 6)

Clinical variables

As far as the clinical variables are concerned, significant results were found in relation to the *type of disease*, *PST result*, the *current clinical status*, *still without symptoms*, “Do you continue to make annual neurological examinations?”, “Has there been a significant change in your life (marriage, divorce, death of loved one, illness, job change, earth, etc.) in recent years?”, and “At this time, does it bother you to talk or think about the disease?”.

Type of disease

For the *type of disease*, *phobic anxiety* values ($F = 9.434$; $df = 2$; $p = 0.000$), *psychoticism* values ($F = 3.958$; $df = 2$; $p = 0.021$) and *PSDI* values ($F = 5.170$; $df = 2$; $p = 0.007$), differences were significant. MJD subjects showed higher M values than FAP and HD subjects, regarding *phobic anxiety* dimension ($M_{HD} = 1.15$; $M_{MJD} = 7.50$; $M_{FAP} = 1.70$), *psychoticism* dimension ($M_{HD} = 2.35$; $M_{MJD} = 6.75$; $M_{FAP} = 2.34$) and *PSDI* ($M_{HD} = 1.47$; $M_{MJD} = 2.27$; $M_{FAP} = 1.44$).

PST results variable

For the PST results, significant values were found in the *somatization* dimension ($F = 6.035$; $df = 1$; $p = 0.015$) and PSDI ($F = 4.569$; $df = 1$; $p = 0.034$), where carriers (c) showed higher M values than non-carriers (nc): *somatization*: $M_c = 4.78$ and $M_{nc} = 3.14$; PSDI: $M_c = 1.52$ and $M_{nc} = 1.37$. The Chi-Square (χ^2) distribution revealed significant results regarding the *profession* variable, thus the carriers group contained significantly more retired and students subjects than the non-carriers group. This last group had significantly more employees belonging to 5th Graffar index (undifferentiated people) ($\chi^2 = 23.854$; $df = 7$; $p = 0.001$).

Current clinical status variable

For the *current clinical status* variable, statistical significant values were found in the *somatization* dimension ($F = 7.451$; $df = 3$; $p = 0.000$) and PSTI values ($F = 3.269$; $df = 3$; $p = 0.023$). In this dimension, non-carriers ($M = 3.14$) and asymptomatic carriers ($M = 3.58$) had lower M values than symptomatic carriers ($M = 7.63$). In FAP disease, liver transplanted subjects ($M = 5.43$); for PSTI, non-carriers ($M = 21.72$), asymptomatic carriers and livers transplanted carriers ($M = 17.44$) presented lower M values than symptomatic carriers ($M = 27.00$).

“Still without symptoms?” variable

Focusing on the carriers group and regarding the question “still without symptoms?”, significant values were found for all BSI dimensions and GSI, PSTI and PSDI, except for the *phobic anxiety* dimension (table 7). Subjects who still had no symptoms had lower M values than those who already had symptoms. However subjects that answered “perhaps” were those with the highest M values.

(Insert table 7)

For the carriers subjects that answered “no” or “perhaps” to the previous question “still without symptoms?”, significant values were found only for the *somatization* dimension ($F = 3.966$; $df = 3$; $p = 0.016$). Subjects that considered having severe ($M = 11.33$) and moderate

($M = 10.86$) symptoms had higher mean somatization scores than those subject that present minimal symptoms ($M = 5.73$) and those who didn't specified their symptoms in the questionnaire. The chi-square test allowed us to conclude that male participants had significantly more "perhaps" and "no" responses than female participants ($\chi^2 = 12.459$, $df = 2$; $p = 0.002$).

Keeping on with the analysis of other variables in the carriers group, significant values were found for the variable . Similarly, significant values were found for the BSI total scores, as well as for the *somatization* and *psychoticism* dimensions and for the GSI and PSTI. In table 8, it can be observed that subjects who have accomplished psychological support and evaluation present higher M values than those who had only one psychological evaluation or who have never accomplished psychological support and evaluation.

(Insert table 8)

"Do you continue to make annual neurological examinations?" variable

Carriers were also asked if "have you ever accomplished neurological exams?" and statistically significant results (...) were found in *anxiety* and *hostility* dimensions and GSI and PSDI, pointing to the fact that subjects who have never underwent a neurological evaluation had higher M values than those who have accomplished neurological exams. Another finding was that individuals that always accomplished all the recommended exams had higher M values than those who only accomplished some neurological exams (table 9).

(Insert table 9)

"Has there been a significant change in your life (marriage, divorce, death of loved one, illness, job change, earth, etc.) in recent years?" variable

Regarding the existence of meaningful life changes, significant results were found concerning *somatization*, *depression*, *anxiety* and *hostility* dimensions and GSI and PSTI, emphasizing that carriers who experienced meaningful life changes in their lives presented higher M values than those that made no mention to any kind of life changes (table 10).

(Insert table 10)

“At this time, does it bother you to talk or think about the disease?” variable

Regarding the non-carriers group questionnaire, significant values were found only for the answer to the question if *“At this time, does it bother you to talk or think about the disease?”* in almost all the BSI dimensions and the GSI, PSTI and PSDI. The non-carriers subjects that had not problems talking about the PST disease issues showed lower *M* values than those for whom this subject still represented a serious discomfort, as observed in table 11. Through the determination of χ^2 , it is possible to understand that male non-carriers feel significantly more difficulties to address the subject of the disease than female non-carriers ($\chi^2 = 8.659$; $df = 3$; $p = 0.034$).

(Insert table 11)

DISCUSSION

The results obtained, relating the internal consistency in the BSI scale were acceptable, as the α values for the BSI scale and GSI, PSTI and PSDI regarding all groups of participants were, in general, greater than 0.80, pointing to the conclusion that this instrument is also valid for the population in this study. It presented high reliability, such as those found in standardization studies for Portuguese population (Canavarro 1999; 2007).

Analyzing the results found, the values for BSI dimensions were always superior to the ones found for the general and clinical (with psychological disturbance) population presented by Canavarro (1999; 2007). However, GSI, PSTI and PSDI were lower than the standard result for the Portuguese population (1.7, Canavarro 2007). In fact, there were globally no GSI, PSTI and PSDI values pointing to the existence of emotional distress. This is verified even for those participants who received the result of being carriers, thus corroborating previous studies for the short-time impact (Ledo et al 2013a).

In terms of the descriptive statistical analysis performed, and as previous studies have suggested (Bloch, Fahy, Fox, Hayden 1989; Paneque et al 2007; Gargiulo et al 2009; Lêdo et al. 2013b), it was found that female population had higher values of psychopathology as their *M* values were higher than male's. Out of the individual analysis of BSI items, female participants tend to score higher in almost all items but with increased emphasis for those that composed the *somatization* and *phobic anxiety* dimensions. However, the item with the highest *M* value was related to a state of *irritation* and *annoyance* included in the *hostility* dimension.

With respect to the *age* variable, and regarding *obsessive-compulsive* dimension *M* values, a positive correlation was found. However, *M* values for this same dimension, considering all the *age* variable intervals included in the study, constantly presented higher *M* values than the ones reported in the BSI standardization studies for Portuguese population (Canavarro 2007), which were around 1.29. The *obsessive-compulsive* dimension includes cognitions, impulses and behaviors that are perceived as persistent. If that is correct, it might be hypothesized that the participants in the present study showed greater concern and, therefore, had an increased number of persistence cognitions and behaviors, which may be probably related with their health status.

As *age* advances, *M* values increase with it. That fact may be explained due to a progressive concern with the outbreak of the first symptoms.

Regarding the *marital status* variable, the results obtained point to a curious perspective: divorced subjects, followed by married participants, were those who presented higher *M* values in almost all BSI dimensions. Widows were those who presented the lowest *M* values. This particular aspect raises the question about the importance of the real/imaginary experiences of rejection/abandonment as realities that might be interfering with these results, instead of the experiences of loss or feelings of loneliness – as described on previous studies about the short-term psychological impact of PST (Lêdo et al 2013b).

As far as clinical variables were concerned, subjects who underwent PST for MJD presented the higher *M* values in *psychoticism* and *phobic anxiety* dimensions. This fact might be better

understood when comparing their results with FAP results. It may be relevant to keep in mind that this last group of participants (who underwent PST for FAP), is aware of a therapeutic solution that prevents progression of the disease to an advanced state. The fact that MJD subjects present a high PSDI value is indicative of emotional disturbance ($M = 2.27$) but does not allow to conclude that the psychological long-term impact for MJD disease is higher than for HD and FAP diseases, also included in this study, since the number of sampled MJD individuals is very small, allowing only to hypothesize that those individuals integrating the MJD sample group might be the most disturbed.

Concerning the PST results, carriers had the highest M values in the *somatization* dimension. This results are understandable since the carrier condition leads them to be more focused on their physical and body sensations. It is thus equally understandable that this carrier group might also have a higher PSDI, in terms of M values, yet below the cutoff point value of 1.7, which is an indicator of disturbance.

Analyzing in more detail the *current clinical status* variable of carriers, those subjects who are still asymptomatic, followed, in the case of FAP, for the liver transplanted patients, presented lower levels of *somatization*, suggesting that it is solely in the presence of real symptoms that subjects presented high levels of *somatization*. Being so, patients, i.e. symptomatic carriers, were those who had the highest M scores. Only individuals experiencing real symptoms appear to be focalized on their physical sensations and on the exteriorization of their internal anguish.

For carriers, the perspective that they may probably already have symptoms, let them more disturbed than the certainty of having symptoms. Based on that, those subjects who answered "perhaps" to the question "still does not have symptoms?" were those presenting higher scores on almost all BSI dimensions and PSDI – M values above the cutoff point 1.7. Subjects who have indicated middle- to severe symptoms presented higher scores in the *somatization* dimension. Again, the presence of real symptoms appeared to increase the tendency for these individuals to report somatic reactions. Males responded more frequently "perhaps" and women clearly accepted the evidence of the existence of symptoms.

Regarding the existence of psychological support and evaluation, carriers who underwent such support presented the highest *M* values for the dimensions of *somatization* and *psychoticism*, thus assessing a dimension of physical and emotional isolation. This fact seems to corroborate the idea that these individuals are the ones who realize and accept having some emotional disturbance and resource to this kind of assistance.

On the contrary, and comparatively to neurological consultations, subjects who never went subsequent neurological examination were those with the highest scores in *anxiety* and *hostility* dimensions, dimensions that might be related to how each person experiences the reality of the disease and the possibility of already having symptoms.

Being aware that the results could not be related with the PST or its outcome, carriers were questioned about the “existence of meaningful life changes” occurring due to the participation in the PST protocol. Subjects who recognized having experienced significant changes in their lives were those who presented higher *M* values in *somatization*, *anxiety* and *hostility* dimensions. No statistical significant results were found regarding the type of life change reported by the subjects. Being one of the mentioned changes reported the “loss or illness of a close relative” item, this change might consist in a possible reason to explain the high *M* values on the referred dimensions.

Regarding the non-carriers group, significant results were obtained only in the answer to the question “*At this time, does it bother you to talk or think about the disease?*” where it was found that those individuals who had no problem talking about the disease presented the lowest *M* values. Again, male subsample was the ones having more difficulties to talk about painful issues.

Finally, a detailed inferential statistical analysis was made taking into account the cutoff points considered of 4, 7 and 10 years and no significant results were obtained. This fact allows to conclude that there might not be differences between the psychological impact in the middle- to long-term. If that is true, it may be possible to acknowledge that this impact may exist but without being possible to differentiate it in terms of the time resulting from the completion and notification of the PST result. Because of this, the age of symptoms onset

was not recognized as being determinant to the level of psychological disturbance of the subject.

This study does not corroborate previous studies that suggested the absence of negative psychological impact resulting from the PST long-term outcome, as stated by Timman et al (2004). This may partly be due to the fact that the BSI dimensions *M* values obtained in this sample were higher than those obtained in previous studies about short-term psychological impact (Lêdo et al 2013b) and when compared with the standard values reached for the Portuguese population (Canavarro 2007). Nevertheless, and regarding the GSI, PSTI and PSDI, the obtained values did not reflect the presence of clinically significant psychological disturbance since the PSDI was always inferior to 1.7.

It is important to emphasize that, once again, these apparently lower GSI, PSTI and PSDI scores may continue to be justified by the existence of a self-selection prior to PST of those subjects who were psychologically more prepared in the past (Codori et al 1994; Rolim et al 2006; Paneque et al 2007; Tibben 2007) and that could be the same who responded to the solicitation of participating in this present study, as explained by Timman et al (2004). Apparently the lower long-term psychological impact were due to the fact that subjects who were less psychologically disturbed prior to the PST, were those who did not drop out of the follow-ups or did not avoid the reality of the disease (Timman et al 2004).

LIMITATIONS OF THE STUDY

In this only 203 subjects have answered out of the 686 contacted, and so 70.4% of the potential participants did not integrate the study. The consequence of this fact is that no consistent conclusions can be drawn on the development of the psychopathology of the participants. The categorization of the time since PST into three different cutoff points of 4, 7 and 10 years could weaken the study, because the differences found at different times are not significant.

COMPLIANCE WITH ETHICS GUIDELINES

Susana Lêdo, Ângela Leite, Teresa Souto, Maria Alzira P. Dinis and Jorge Sequeiros declare that they have no conflict of interest.

All research procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. Informed consent was obtained from all patients, in order for being included in the study.

REFERENCES

Almqvist EW, Bloch M, Hayden M (1999) A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington Disease. *Am J Hum Genet* 64:1293-1304

Almqvist EW, Brinkman RR, Wiggins S, Hayden MR and the Canadian Collaborative Study of Predictive Testing (2003) Psychological consequences and predictors of adverse events in the first 5 years after predictive testing for Huntington's disease. *Clin Genet* 64:300-309

Bloch M, Fahy M, Fox S, Hayden M (1989) Presymptomatic testing for Huntington disease: II. Demographic characteristics, life-style patterns, attitudes, and psychosocial assessments of the first fifty-one test candidates. *Am J Med Genet* 32:217-224

Canavarro (1999) Inventário de Sintomas Psicopatológicos – BSI. In: Simões M, Gonçalves M, Almeida L (ed) *Testes e Provas Psicológicos em Portugal*, Vol II. APPORT/SH, Braga, pp305-331

Canavarro C (2007) Inventário de Sintomas Psicopatológicos (BSI). Uma revisão crítica dos estudos realizados em Portugal. In: Simões M, Machado C, Gonçalves M, Almeida L (ed) *Avaliação Psicológica. Instrumentos validados para a população portuguesa*, Vol. III. Quarteto Editora, Lisboa.

Codori AM, Hanson R, Brandt J (1994) Self-selection in predictive testing for Huntington's disease. *Am J Med Genet* 54:167–173

Codori A, Slavney PR, Brandt J (1997) Predictors of psychological adjustment to genetic testing of Huntington's Disease. *Health Psychol* 1(16):36-50

Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Van Den Berghe H (1997) Non-participation in predictive testing for Huntington's Disease: individual decision-making, personality and avoidant behavior in the family. *Eur J Hum Genet* 5:351-363

Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Cloostermans T, Boogaerts A, Demyttenaere K, Dom R, Fryns JP (2003) Psychological distress in the 5-year period after predictive testing for Huntington's disease. *Eur J Hum Genet* 11(1):30-8

Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Cloostermans T, Boogaerts A, Demyttenaere K, Dom R and Fryns JP (2004). Predictive testing for Huntington's disease: relationship with partners after testing. *Clin Genet* 65:24-31

Derogatis LR (1993) BSI: Brief Symptom Inventory. Nacional Computers Systems, Minneapolis

DudokdeWit AC, Tibben A, Duivenvoorden HJ, Niermeijer MF, Passchier J (1998) Predicting adaptation to presymptomatic DNA testing for late onset disorders: who will experience distress? Rotterdam Leiden Genetics Workgroup. *J Med Genet* 35(9):745–754

Gargiulo M, Lejeune S, Tanguy M, Lahlou-Laforet K, Faudet A, Cohen D, Feingold J, Durr A (2009) Long-term outcome of presymptomatic testing in Huntington disease. *Eur J Hum Genet* 17:165–171

Gonzalez C, Gomes E, Kazachkova N, Bettencourt C, Raposo M, Taylor T, MacLeod P, Vasconcelos J & Lima M (2012) Psychological Well-Being and Family Satisfaction Levels Five Years After Being Confirmed as a Carrier of the Machado-Joseph Disease Mutation. *Genet Test Mol Biomark* 16(12):1-6

Hawkins A, Ho A, Hayden M (2011). Lessons from predictive testing for Huntington disease: 25 years on. J Med Genet, published on <http://jmg.bmj.com/>

International Huntington Association and World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Disease (1994) Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. J Med Genet 31:555-559.

Lêdo S (2002) O primeiro dia do resto de suas vidas. Alguns aspectos psicológicos da Paramiloidose. MSc Dissertation, ISPA Lisbon

Lêdo S, Leite A, Sequeiros J (2013a) Anxiety and pre-symptomatic testing for neurodegenerative disorders. Open J Genet 3:14-26

Lêdo S, Paneque M, Rocha J, Leite A, Sequeiros J (2013b) Predictive testing for two neurodegenerative disorders (FAP and HD): A psychological point of view. Open J Genet 3:270-279

Leite A (2006) Determinantes Psicossociais da Adesão ao Teste Pré-Sintomático em Doenças Neurológicas Hereditárias de Aparecimento Tardio. PhD Dissertation, University of Porto

Lerman C (1997) Psychological aspects of genetic testing: introduction to the special issue. Health Psychol 1(16):3-7

Lopes A, Fleming M (1996) Doença somática e organização psíquica: reflexões a partir da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Rev Port Psican 15:93-100

Lopes A, Fleming M (1998) Aspectos psicológicos da Polineuropatia Amiloidótica Familiar: a trama subterrânea intergeracional. Brotéria Genética, XIX (XCIV):183-192

Paneque HM, Prieto AL, Reynaldo RR, Cruz, MT, Santos FN, Almaguer ML, et al (2007) Psychological aspects of presymptomatic diagnosis of spinocerebellar Ataxia type 2 in Cuba. Community Genet 10:132–139

Paneque HM, Lemos C, Sousa A, Velázquez, PL, Fleming M, Sequeiros J (2009) Role of the disease in the psychological impact of pre-symptomatic testing for SCA2 and FAP ATTRV30M:

experience with the disease, kinship and gender of the transmitting parent. *J Genet Counsel* 18:483–493

Rolim L, Leite A, Ledo S, Paneque M, Sequeiros J, Fleming, M (2006) Psychological aspects of pre-symptomatic testing for Machado-Joseph disease and familial amyloid polyneuropathy type I. *Clin Genet* 69(4):297–305

Saraiva MJ, Costa P (1986) Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese type: phenotype and genotype. In: Sales-Luís, ML(ed) *Symposium on Peripheral Neuropathies*. Lisboa, pp 207-212

Sequeiros J (1996a) História da Doença de Machado-joseph. In: Sequeiros J (ed) *O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph*. UnIGENE-IBMC, Porto, pp3-14

Sequeiros J (1996b) Aconselhamento genético e teste preditivo na Doença de Machado-Joseph. In: Sequeiros J (ed) *O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph*. UnIGENE-IBMC, Porto, pp97-112

Sequeiros J (1998) Prenatal diagnosis of late-onset diseases. *Progr Diagn Prenatal* 10(4):218-220

Sequeiros J, Pinto-Basto J, Rocha J, Lêdo S, Leite A, Rolim L, Branco M, Albuquerque S, Paneque M, Marta M, Barbot C, Leal-Loureiro J, Lopes A, Fleming M (2006) Ten years of a programme for presymptomatic testing (PST) and prenatal diagnosis (PND) in late-onset neurological diseases in Portugal: Machado-Joseph disease (MJD), Huntington disease (HD) and familial amyloid neuropathy type I - ATTRV30M (FAP-I). *Eur J Hum Genet* 14(S1):1

Skirton H, Goldsmith L, Jackson L, Tibben A (2013) Quality in genetic counselling for presymptomatic testing — clinical guidelines for practice across the range of genetic conditions. *Eur J Hum Genet* 21:256-260

Tibben A, Timman, R, Bannink E, Duivenvoorden H (1997) Three years follow-up after presymptomatic testing for Huntington's Disease in tested individuals and partners. *Health Psychol* 1(16):20-35

Tibben A (2007) Predictive testing for Huntington's disease. *Brain Res Bull* 72 (2):165-171

Timman R, Roos R, Maat-Kievit A, Tibben A (2004) Adverse Effects of Predictive Testing for Huntington Disease Underestimated: Long-Term Effects 7–10 Years After the Test. *Health Psychol* 23(2):189-197.

Weil J (2003) Psychosocial genetic counseling in the post-nondirective era: A point of view. *J Genet Counsel* 12(3):199-211

Tables

Table 1 - Description of the total sample

		Number of Subjects (n = 203)	Percentage (100%)
Gender	Female	118	58.1
	Male	85	41.9
Age	≤ 30 years	88	43.3
	31 – 40 years	62	30.5
	41 – 50 years	20	9.9
	51 – 60 years	22	10.8
	61 – 70 years	8	3.9
	≥ 71 years	3	1.5
Marital Status (at PST)	Single	104	51.2
	Married	89	43.8
	Divorced	5	2.5
	Widow	2	1.0
Marital Status (current)	Single	53	26.6
	Married	132	66.5
	Divorced	10	5.0
	Widow	3	1.5
Profession	Retired	40	19.7
	Unemployed	19	9.4
	Student	15	7.4
	1 st Graffar index	59	29.1
	2 nd Graffar index	11	5.4
	3 rd Graffar index	4	2.0
	4 th Graffar index	22	10.8
	5 th Graffar index	33	16.3
Type of Disease	HD	29	14.3
	MJD	4	2.0
	FAP	170	83.7
PST Result	Non-carrier	91	44.8
	Carrier	112	55.2
Clinical Status (current)	Non-carrier	89	44.5
	Asymptomatic Carrier	73	36.5
	Symptomatic Carrier	29	14.5
	Liver Transplanted		
	(FAP carriers)	9	4.5

Note: PST = Pre-symptomatic Testing

Table 2 - Description of the total sample at the considered cutoff points of 4, 7 and 10 years

Cutoff points		4 Years		7 Years		10 Years	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Gender	Female	33	58.1	58	61.1	26	61.9
	Male	32	41.9	37	38.9	16	38.1
Age	≤ 30 Years	32	49.2	40	42.1	15	35.7
	31 – 40 Years	14	21.5	32	33.7	16	38.1
	41 – 50 Years	7	10.8	10	10.5	3	7.1
	51 – 60 Years	9	13.8	6	6.3	7	16.7
	61 – 70 Years	2	3.1	5	5.3	1	2.4
	≥ 71 Years	1	1.5	2	2.1	0	0.0
Marital Status (current)	Single	31	26.6	21	22.6	8	20.0
	Married	30	66.5	65	69.9	30	75.0
	Divorced	1	5.0	5	5.4	1	2.5
	Widower	0	0.0	2	2.1	1	2.5
Profession	Retired	15	23.1	15	15.8	10	23.8
	Unemployed	7	10.8	8	8.4	4	9.5
	Student	4	6.2	9	9.5	2	4.8
	1 st Graffar index	19	29.2	29	30.5	11	26.2
	2 nd Graffar index	2	6.2	6	6.3	1	2.4
	3 rd Graffar index	3	4.6	0	0.0	1	2.4
	4 th Graffar index	6	9.2	11	11.6	5	11.9
	5 th Graffar index	7	10.8	17	17.9	8	19.0
Type of Disease	HD	15	23.1	11	11.6	3	7.1
	MJD	4	6.2	0	0.0	0	0.0
	FAP	46	70.8	84	88.4	39	92.9
PST Result	Non-carrier	30	46.2	43	45.3	17	40.5
	Carrier	35	53.8	52	54.7	25	59.5
Clinical Status (current)	Non-carrier	30	46.2	41	44.1	17	41.5
	Asymptomatic	25	38.5	33	35.5	15	36.6
	Carrier	9	13.8	15	16.1	5	12.2
	Symptomatic Carrier	9	13.8	15	16.1	5	12.2
	Liver Transplanted (FAP carriers)	1	1.5	4	4.3	4	9.8

Note: PST = Pre-symptomatic Testing

Table 3 - Results of the BSI total scores, nine dimensions and three indexes (M, SD and α) for the total sample and female and male subsamples

	Total sample		Female		Male	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
BSI Total Scores	35.54 (<i>n</i> = 190; α = 0.97)	29.43	39.48 (<i>n</i> = 112; α = 0.97)	33.01	29.87 (<i>n</i> = 78; α = 0.95)	22.37
Somatization Dimension	4.06 (<i>n</i> = 195; α = 0.87)	4.67	4.81 (<i>n</i> = 115; α = 0.88)	5.24	2.99 (<i>n</i> = 80; α = 0.80)	3.48
Obsessive-compulsive Dimension	5.57 (<i>n</i> = 195; α = 0.85)	4.41	5.77 (<i>n</i> = 115; α = 0.86)	4.56	5.28 (<i>n</i> = 80; α = 0.83)	4.19
Interpersonal sensitivity Dimension	2.80 (<i>n</i> = 194; α = 0.78)	2.64	3.13 (<i>n</i> = 114; α = 0.79)	2.77	2.33 (<i>n</i> = 80; α = 0.75)	2.36
Depression Dimension	4.29 (<i>n</i> = 195; α = 0.87)	4.41	4.91 (<i>n</i> = 115; α = 0.88)	4.70	3.40 (<i>n</i> = 80; α = 0.85)	3.80
Anxiety Dimension	3.84 (<i>n</i> = 193; α = 0.82)	3.64	4.21 (<i>n</i> = 114; α = 0.83)	3.88	3.30 (<i>n</i> = 79; α = 0.79)	3.20
Hostility Dimension	3.92 (<i>n</i> = 195; α = 0.79)	3.45	4.17 (<i>n</i> = 115; α = 0.82)	3.82	3.56 (<i>n</i> = 80; α = 0.62)	2.82
Phobic anxiety Dimension	1.73 (<i>n</i> = 195; α = 0.84)	2.86	2.17 (<i>n</i> = 115; α = 0.86)	3.31	1.11 (<i>n</i> = 80; α = 0.80)	1.90
Paranoid ideation Dimension	4.50 (<i>n</i> = 195; α = 0.82)	3.88	4.64 (<i>n</i> = 115; α = 0.82)	4.02	4.30 (<i>n</i> = 80; α = 0.82)	3.69
Psychoticism Dimension	2.44 (<i>n</i> = 194; α = 0.79)	3.14	2.75 (<i>n</i> = 114; α = 0.82)	3.45	2.01 (<i>n</i> = 80; α = 0.69)	2.60
GSI	0.67	0.55	0.75	0.62	0.56	4.22
PSTI	21.86	14.20	23.55	14.70	19.51	13.20
PSDI	1.46	0.46	1.51	0.49	1.39	0.41

Note: BSI = Brief Symptom Inventory; GSI = Global Severity Index; PSTI = Positive Symptoms Total Index; PSDI = Positive Symptom Distress Index; *M* = Mean; *SD* = Standard deviation; α = Cronbach's alpha

Table 4 - Results of the BSI total scores, nine dimensions and three indexes (M, SD and α) for the total sample at the three cutoff points of 4, 7 and 10 years

	4 Years		7 Years		10 Years	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
BSI Total Scores	36.28 (<i>n</i> = 65; α = 0.97)	33.72	36.65 (<i>n</i> = 86; α = 0.97)	28.24	31.32 (<i>n</i> = 38; α = 0.96)	24.41
Somatization Dimension	4.15 (<i>n</i> = 65; α = 0.88)	5.28	4.39 (<i>n</i> = 89; α = 0.87)	4.67	3.01 (<i>n</i> = 40; α = 0.80)	3.51
Obsessive-compulsive Dimension	5.42 (<i>n</i> = 65; α = 0.86)	4.71	5.85 (<i>n</i> = 89; α = 0.87)	4.49	5.13 (<i>n</i> = 40; α = 0.77)	3.79
Interpersonal sensitivity Dimension	2.72 (<i>n</i> = 65; α = 0.80)	2.82	2.97 (<i>n</i> = 88; α = 0.79)	2.61	2.55 (<i>n</i> = 40; α = 0.78)	2.45
Depression Dimension	4.58 (<i>n</i> = 65; α = 0.88)	4.97	4.53 (<i>n</i> = 89; α = 0.89)	4.49	3.25 (<i>n</i> = 40; α = 0.77)	3.00
Anxiety Dimension	3.75 (<i>n</i> = 65; α = 0.84)	4.19	3.96 (<i>n</i> = 89; α = 0.78)	3.37	3.61 (<i>n</i> = 38; α = 0.84)	3.27
Hostility Dimension	3.97 (<i>n</i> = 65; α = 0.85)	3.85	4.15 (<i>n</i> = 89; α = 0.86)	3.47	3.30 (<i>n</i> = 40; α = 0.75)	2.70
Phobic anxiety Dimension	1.68 (<i>n</i> = 65; α = 0.85)	3.31	1.62 (<i>n</i> = 89; α = 0.77)	2.55	2.00 (<i>n</i> = 40; α = 0.67)	2.75
Paranoid ideation Dimension	4.49 (<i>n</i> = 65; α = 0.84)	4.38	4.54 (<i>n</i> = 89; α = 0.83)	3.76	4.40 (<i>n</i> = 40; α = 0.76)	3.41
Psychoticism Dimension	2.72 (<i>n</i> = 65; α = 0.75)	3.42	2.51 (<i>n</i> = 88; α = 0.82)	3.21	1.90 (<i>n</i> = 40; α = 0.77)	2.48
GSI	0.68	0.64	0.69	0.53	0.59	0.46
PSTI	21.02	14.19	23.00	14.87	20.10	12.43
PSDI	1.55	0.53	1.42	0.44	1.41	0.37

Note: BSI = Brief Symptom Inventory; GSI = Global Severity Index; PSTI = Positive Symptoms Total Index; PSDI = Positive Symptom Distress Index; *M* = Mean; *SD* = Standard deviation; α = Cronbach's alpha

Table 5- Comparison of means for the gender variable: BSI total scores, four dimensions and two indexes (M and F, df and p)

		<i>M</i>	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
BSI Total Scores	Female	39.48	5.007	1	0.026
	Male	29.87			
Somatization Dimension	Female	4.81	7.397	1	0.007
	Male	2.99			
Interpersonal sensitivity Dimension	Female	3.13	4.480	1	0.036
	Male	2.33			
Depression Dimension	Female	4.91	5.701	1	0.018
	Male	3.40			
Phobic anxiety Dimension	Female	2.17	6.596	1	0.011
	Male	1.11			
GSI	Female	0.75	5.007	1	0.026
	Male	0.56			
PSTI	Female	23.55	4.070	1	0.045
	Male	19.51			

Note: BSI = Brief Symptom Inventory; GSI = Global Severity Index; PSTI = Positive Symptoms Total Index; *M* = Mean; *F* = Snedecor's F Distribution; *df*= degrees of freedom; *p* = *p*-value

Table 6 – Comparison of means for the marital status variable: BSI total scores, six dimensions and one index (M and F, df and p)

		<i>M</i>	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
BSI Total Scores	Single	29.36	3.899	3	0.010
	Married	36.85			
	Divorced	62.22			
	Widow	15.67			
Somatization Dimension	Single	2.60	4.169	3	0.007
	Married	4.51			
	Divorced	7.33			
	Widow	1.00			
Obsessive-compulsive Dimension	Single	4.66	4.235	3	0.006
	Married	5.60			
	Divorced	10.22			
	Widow	5.67			
Depression Dimension	Single	4.11	4.121	3	0.007
	Married	4.09			
	Divorced	9.11			
	Widow	2.00			
Anxiety Dimension	Single	3.38	2.762	3	0.043
	Married	3.90			
	Divorced	6.78			
	Widow	1.33			
Phobic anxiety Dimension	Single	0.68	4.789	3	0.003
	Married	2.10			
	Divorced	3.56			
	Widow	0.33			
Paranoid ideation Dimension	Single	0.49	3.820	3	0.011
	Married	4.80			
	Divorced	7.33			
	Widow	1.33			
GSI	Single	0.55	3.899	3	0.010
	Married	0.69			
	Divorced	1.17			
	Widow	0.29			

Note: BSI = Brief Symptom Inventory; GSI = Global Severity Index; *M* = Mean; *F* = Snedecor's F Distribution; *df* = degrees of freedom; *p* = *p*-value

Table 7 – Comparison of means for the variable “Still without symptoms?”: BSI total scores, eight dimensions and three indexes (M and F, df and p)

		<i>M</i>	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
BSI Total Scores	Yes	29.62			
	Perhaps	67.22	8.042	2	0.001
	No	44.92			
Somatization Dimension	Yes	3.06			
	Perhaps	10.44	13.925	2	0.000
	No	7.00			
Obsessive-compulsive Dimension	Yes	4.88			
	Perhaps	9.89	5.264	2	0.007
	No	6.48			
Interpersonal sensitivity Dimension	Yes	2.43			
	Perhaps	5.44	5.823	2	0.004
	No	3.19			
Depression Dimension	Yes	3.40			
	Perhaps	7.56	5.377	2	0.006
	No	5.44			
Anxiety Dimension	Yes	3.24			
	Perhaps	6.33	4.682	2	0.011
	No	5.11			
Hostility Dimension	Yes	3.51			
	Perhaps	7.56	4.888	2	0.009
	No	5.07			
Paranoid ideation Dimension	Yes	3.66			
	Perhaps	6.56	3.675	2	0.029
	No	5.48			
Psychoticism Dimension	Yes	1.75			
	Perhaps	4.89	5.293	2	0.007
	No	3.31			
GSI	Yes	0.56			
	Perhaps	1.27	8.042	2	0.001
	No	0.85			
PSTI	Yes	19.61			
	Perhaps	35.89	6.002	2	0.003
	No	23.90			
PSDI	Yes	1.41			
	Perhaps	1.81	4.453	2	0.014
	No	1.67			

Note: BSI = Brief Symptom Inventory; GSI = Global Severity Index; PSTI = Positive Symptoms Total Index; PSDI = Positive Symptom Distress Index; *M* = Mean; *F* = Snedecor's F Distribution; *df* = degrees of freedom; *p* = *p*-value

Table 8 – Comparison of means for the variable “Did you ever have psychological support and evaluation?”: BSI total scores, two dimensions and two indexes (M and F, df and p)

		<i>M</i>	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
BSI Total Scores	Never	29.78			
	Once	39.88	3.923	2	0.023
	Several	49.75			
Somatization Dimension	Never	3.02			
	Once	5.81	6.714	2	0.002
	Several	7.04			
Psychoticism Dimension	Never	1.73			
	Once	2.65	3.979	2	0.022
	Several	3.93			
GSI	Never	0.56			
	Once	0.75	3.923	2	0.023
	Several	0.94			
PSTI	Never	19.44			
	Once	23.71	3.109	2	0.049
	Several	27.54			

Note: BSI = Brief Symptom Inventory; GSI = Global Severity Index; PSTI = Positive Symptoms Total Index; *M* = Mean; *F* = Snedecor's F Distribution; *df* = degrees of freedom; *p* = *p*-value

Table 9 – Comparison of means for the variable “Do you continue to make annual neurological examinations?”: BSI total scores, two dimensions and two indexes (M and F, df and p)

		<i>M</i>	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
BSI Total Scores	Never	50.00			
	Sometimes	30.16	3.346	2	0.039
	Always	33.62			
Anxiety Dimension	Never	5.92			
	Sometimes	3.09	5.000	2	0.009
	Always	3.47			
Hostility Dimension	Never	5.96			
	Sometimes	3.00	3.867	2	0.024
	Always	4.14			
GSI	Never	0.94			
	Sometimes	0.57	3.346	2	0.039
	Always	0.63			
PSDI	Never	1.79			
	Sometimes	1.47	5.197	2	0.007
	Always	1.40			

Note: BSI = Brief Symptom Inventory; GSI = Global Severity Index; PSDI = Positive Symptom Distress Index; *M* = Mean; *F* = Snedecor's F Distribution; *df* = degrees of freedom; *p* = *p*-value

Table 10 – Comparison of means for the variable “Has there been a significant change in your life (marriage, divorce, death of loved one, illness, job change, earth, etc.) in recent years?”: BSI total scores, four dimensions and two indexes (M and F, df and p)

		<i>M</i>	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
BSI Total Scores	No	29.27	7.631	1	0.007
	Yes	45.77			
Somatization Dimension	No	3.58	5.666	1	0.019
	Yes	5.94			
Depression Dimension	No	3.34	6.991	1	0.009
	Yes	5.61			
Anxiety Dimension	No	3.00	9.798	1	0.002
	Yes	5.21			
Hostility Dimension	No	3.49	4.528	1	0.036
	Yes	5.15			
GSI	No	0.55	7.631	1	0.007
	Yes	0.86			
PSTI	No	19.41	5.334	1	0.023
	Yes	25.66			

Note: BSI = Brief Symptom Inventory; GSI = Global Severity Index; PSTI = Positive Symptoms Total Index; *M* = Mean; *F* = Snedecor's F Distribution; *df* = degrees of freedom; *p* = *p*-value

Table 11 – Comparison of means for the variable “At this time, does it bother you to talk or think about the disease?”: BSI total scores, seven dimensions and three indexes (M and F, df and p)

		<i>M</i>	<i>F</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
BSI Total Scores	None	26.49			
	Some	40.54	4.757	2	0.011
	Significant	47.19			
Somatization Dimension	None	2.39			
	Some	4.38	3.997	2	0.022
	Significant	4.94			
Obsessive-compulsive Dimension	None	4.55			
	Some	6.00	3.245	2	0.044
	Significant	7.24			
Interpersonal sensitivity Dimension	None	1.96			
	Some	3.85	4.817	2	0.011
	Significant	3.38			
Depression Dimension	None	2.96			
	Some	5.08	6.672	2	0.002
	Significant	6.82			
Anxiety Dimension	None	2.80			
	Some	4.62	3.292	2	0.042
	Significant	4.88			
Phobic anxiety Dimension	None	0.82			
	Some	2.38	4.924	2	0.010
	Significant	2.29			
Psychoticism Dimension	None	1.68			
	Some	3.08	5.321	2	0.007
	Significant	3.94			
GSI	None	0.50			
	Some	0.76	4.757	2	0.011
	Significant	0.89			
PSTI	None	18.84			
	Some	23.93	3.321	2	0.041
	Significant	27.67			
PSDI	None	1.31			
	Some	1.43	3.196	2	0.046
	Significant	1.59			

Note: BSI = Brief Symptom Inventory; GSI = Global Severity Index; PSTI = Positive Symptoms Total Index; PSDI = Positive Symptom Distress Index; *M* = Mean; *F* = Snedecor's F Distribution; *df* = degrees of freedom; *p* = *p*-value

CAPÍTULO IV

DISCUSSÃO GERAL

Este capítulo terá como referência central refletir sobre todos os resultados obtidos e matematicamente trabalhados tentando compará-los e integrá-los, sempre que possível, com estudos prévios e interpretá-los sob um ponto de vista metapsicológico que possibilite uma melhor compreensão dos mesmos.

Ao longo dessa reflexão far-se-á igualmente uma análise crítica das limitações metodológicas desta investigação que poderão estar na origem de alguns dos resultados encontrados.

Este capítulo divide-se, tal como no capítulo anterior (apresentação dos resultados) em duas partes distintas: (1) o impacto psicológico a curto prazo dos testes pré-sintomáticos e (2) o impacto psicológico a médio e longo prazo dos testes pré-sintomáticos.

O IMPACTO PSICOLÓGICO A CURTO PRAZO DOS TPS

Esta primeira fase da investigação, representa o protocolo de consultas anual de avaliação psicológica, inserido no protocolo multidisciplinar do teste pré-sintomático, que englobava a primeira consulta (pré-teste) antes da realização do teste genético e as três consultas pós-teste (3 semanas, 6 meses e 1 ano).

Este estudo contempla a experiência de 10 anos na avaliação do impacto psicológico dos testes pré-sintomáticos na população portuguesa; um trabalho necessário para o conhecimento desta realidade no nosso país e a comparação com os estudos estrangeiros publicados nesta área ao longo dos últimos vinte anos (Bloch *et al.*, 1989; Baum *et al.*, 1997; Tibben *et al.*, 1997; Codori *et al.*, 1997; DudokdeWit *et al.*, 1998; Almqvist *et al.*, 1999; Fleming *et al.*, 2004; Decruyenaere *et al.*, 2004; Rolim *et*

al., 2006; Sequeiros *et al.*, 2006; Paneque *et al.*, 2007). Para isso era necessário o escrutínio exaustivo dos processos clínicos arquivados ao longo destes anos.

Foi, portanto, um estudo retrospectivo que implicou a consulta dos processos dos utentes e a recolha de dados existentes - esta foi a sua primeira limitação: o facto de não ser possível completar alguns dados, como por exemplo, respostas em branco, presentes em alguns testes psicológicos aplicados (o que obrigou à anulação desse processo para efeitos de pertença à amostra estudada) ou acrescentar outras variáveis que poderiam ser importantes para investigar (como, habilitações literárias, profissão, existência de filhos), permitiu apenas a recolha da informação existente, mas a dispensa de muitos processos por falta de dados completos.

Outra situação que não foi controlada, traduzindo uma fragilidade da investigação e que pode explicar alguns dos resultados obtidos, foi o desconhecimento de se os sujeitos estavam ou não a ser medicados com psicofármacos – nomeadamente antidepressivos e ansiolíticos – na altura da aplicação das escalas de avaliação psicológica, podendo este facto ter influenciado os resultados.

A grande limitação deste estudo é, no entanto, aquela que está subjacente a todos os estudos longitudinais que implicam mais do que um momento de recolha dos dados ao longo de um continuum de tempo estipulado; embora retrospectivamente, este estudo teve quatro momentos distintos de recolha de dados que representavam o comparecimento dos sujeitos ao Serviço para as respetivas consultas do protocolo: o tamanho da amostra reduziu significativamente do primeiro para o último momento de recolha dos dados. De facto, os sujeitos foram desistindo de comparecer às sucessivas consultas de seguimento; verificámos igualmente que a proporção de portadores foi aumentando à medida que, maioritariamente, quem recebia o resultado de não-portador ia desistindo. Esta realidade, necessariamente, poderá ter enviesado alguns resultados e será um aspeto a ter em conta nas conclusões que se poderão retirar desta primeira fase da investigação.

Ainda em relação a outro importante viés é aquele decorrente do número de sujeitos distribuídos por tipo de doença, uma vez que mais de 50% da amostra era constituída pelos sujeitos que realizaram o TPS para a PAF traduzindo a proporção

real de afliência de sujeitos desta doença ao serviço CGPP em detrimento das outras doenças. Isto pode justificar o grande número de indivíduos solteiros e muito jovens na amostra total, uma vez que, sendo a PAF a doença que, em média, se manifesta mais cedo, a tendência é que haja mais indivíduos que, logo após completarem os 18 anos, decidem realizar o TPS; para as outras doenças, a decisão de realizar o teste é mais tardia (Leite, 2006).

Estudámos as três variáveis psicológicas (dependentes) – ansiedade, depressão e índices psicopatológicos – separadamente, para que fosse possível perceber isolada e aprofundadamente cada uma e o que se verificou foi uma tendência semelhante nos resultados alcançados, ou seja, do momento pré-teste para os momentos pós-teste, os valores das variáveis estudadas foram diminuindo parecendo revelar uma ausência de impacto psicológico negativo decorrente da realização do TPS – aliás, como estudos prévios foram sugerindo ao longo dos últimos anos (Brandt *et al.*, 1989; Wiggins *et al.*, 1992; Bloch *et al.*, 1989; Decruyenaere *et al.*, 1996; Baum *et al.*, 1997; Tibben *et al.*, 1997; Codori *et al.*, 1997; DudokdeWit *et al.*, 1998; Almqvist *et al.*, 2003; Codori *et al.*, 2004; Fleming *et al.*, 2004; Decruyenaere *et al.*, 2004; Paneque *et al.*, 2007b; Paneque *et al.*, 2009) -. Estudar separadamente cada uma das variáveis psicológicas pode ser uma outra limitação do estudo, uma vez que, assim, não foi possível correlacionar os resultados obtidos nas várias escalas aplicadas – por exemplo, os resultados dos scores totais do BDI com a subescala depressão do BSI – que poderia ajudar na compreensão mais abrangente sobre o impacto psicológico a curto prazo e talvez assim, a tendência dos resultados obtidos se revelasse diferente.

Ansiedade

Como ponto de partida, era necessário perceber se o instrumento de avaliação utilizado (EAAZ) apresentava uma consistência interna considerável que validasse a interpretação dos resultados obtidos para amostra em estudo. Os valores de α de Cronbach foram sempre muito próximos de 0,80, tanto para os valores dos totais da

escala como para os valores das subescalas, o que revelam a boa consistência interna deste instrumento.

Pretendeu-se estudar o nível de ansiedade ao longo de um ano. Verificou-se que os resultados obtidos confirmam a hipótese inicial que apontava para a diminuição dos níveis de ansiedade após o conhecimento do estatuto genético; os níveis diminuíram do momento pré-teste para o primeiro momento pós-teste (T1 – três semanas após a comunicação dos resultados do TPS) e continuaram a descer ao longo dos outros momentos de recolha dos dados (seis meses e um ano após a comunicação dos resultados), independentemente do resultado do TPS ou do género. De facto, os valores de ansiedade desceram para ambos os sexos ao longo do protocolo, corroborando a ideia prevalente noutros estudos (Almqvist *et al.*, 2003; Rolim *et al.*, 2006; Paneque *et al.*, 2007a; Paneque *et al.*, 2009) que referem como duas das grandes vantagens do TPS, a redução do grau de incerteza e o aumento do grau de autocontrolo em relação à respetiva doença. Ainda relativamente à questão do género, verificámos igualmente que as mulheres, no momento T0 (pré-teste) apresentavam valores de ansiedade superiores ao ponto corte do EAAZ (mais de 40 pontos) tradutor de ansiedade clínica. Este aspeto vem ao encontro de estudos prévios que apontam a decisão de realizar o TPS como o possível gatilho para a perturbação de ansiedade (Sequeiros *et al.*, 1998; Weil *et al.*, 2003) enfatizando a importância de uma avaliação e apoio psicológicos desde o início do protocolo das consultas multidisciplinares. O facto dos valores médios mais altos de ansiedade, em todos os momentos, estarem associados à população feminina traduzem a igual tendência encontrada nos estudos de validação da escala para a população portuguesa (Vaz-Serra *et al.*, 1982; Ponciano *et al.*, 1982).

Em relação à variável idade, não se obtiveram resultados significativos nas médias dos valores totais das escalas, mas apenas em algumas subescalas. Os indivíduos mais velhos apresentavam médias mais altas nas subescalas SNC e vegetativas; no fundo, as correspondentes a fatores de ansiedade cuja expressão assume um valor somático/físico. São os indivíduos com idades superiores a 61 anos os que expressaram valores mais elevados; esta evidência parece estar mais associada a uma característica da população geral (portuguesa) do que específica e/ou

decorrente da realização do TPS, uma vez que, corrobora a tendência encontrada nos estudos de normalização da escala para a nossa população (Vaz-Serra *et al.*, 1982; Ponciano *et al.*, 1982). Outra faixa etária a apresentar médias mais elevadas – na subescala SNC que remete para as questões do sono e qualidade do mesmo (existência de pesadelos) – é a dos 41-50 anos, podendo esta evidência estar relacionada com a realização do TPS e/ou a realidade da respetiva doença, uma vez que é uma faixa etária a que corresponde, em média, o limite superior da idade de início dos primeiros sintomas, ou seja, quem ainda não tem sintomas poderá perceber esse dia como iminente.

Este estudo revelou serem os indivíduos viúvos os que apresentavam médias mais elevadas de ansiedade vegetativa no momento pré-teste; a subescala vegetativa aborda itens que remetem para as sensações corporais não controladas pelo sistema nervoso central e periférico – são as reações vegetativas. É como se a possível angústia sentida pela pessoa em vez de ser elaborada mentalmente tivesse que ser expelida, senão via *psyche*, então via *soma*, tal como Lopes & Fleming (1996) sugeriam como funcionamento psíquico dos doentes com PAF. O facto de serem mais os viúvos a evidenciarem as médias mais altas poderá ser explicado, primeiro, porque tendencialmente são os indivíduos mais velhos, segundo, por serem pessoas sozinhas no que diz respeito à presença de um cônjuge e potencial cuidador, se necessitarem, poderá levar estes indivíduos a uma percepção à partida de uma maior vulnerabilidade. Contudo, para os outros momentos de avaliação e em geral, verificou-se serem os indivíduos casados os que apresentaram médias mais elevadas nos valores totais da escala aplicada; estes resultados vêm na linha dos descritos na literatura existente sobre o tema (Decruyenaere *et al.*, 1996; Tibben *et al.*, 1997; Decruyenaere *et al.*, 2004;) que apontam para a importância da existência dos cônjuges na vida do consultando e que, embora possam ser uma fonte de eventual apoio devido ao seu papel de possível cuidador, o que se verifica é que podem ser fonte de angústia e preocupação adicional para o testando, devido ao seu receio destes o vir a sentir como um fardo para a vida deles. Outro ponto muito pertinente que também já foi explanado noutros estudos para a DH (Decruyenaere *et al.*, 1996; Tibben *et al.*, 1997; Richards & Williams, 2004) é que, sendo casados,

pode haver um desejo concreto de vir a ter filhos ou, na possibilidade de já existirem, terem que lidar com as vicissitudes da descendência ter, ela própria, 50% de risco de vir a ter (ou já ter) a mutação para a respetiva doença.

No que respeita à variável tipo de doença, no momento pré-teste, os sujeitos que realizaram o TPS para a DH obtiveram médias mais elevadas na subescala SNC, mas o mais relevante verifica-se nos momentos pós-teste, sobretudo três semanas após comunicação do resultado do TPS, onde se verifica que as médias dos totais da escala estão, ou muito próximos do ponto corte 40 (no caso da PAF) ou acima deste valor, indicando ansiedade clínica: 51,25 para a DMJ e 41,17 para a DH. Embora se note que os valores mais altos estiveram sempre associados à DMJ, o reduzidíssimo número de sujeitos em comparação com as outras duas doenças, impossibilitam-nos valorizar em demasia essa evidência, até porque podemos sempre levantar a dúvida se estes sujeitos que participaram nos seguimentos não seriam aqueles que estariam mais perturbados. Seja como for, percebe-se que os indivíduos que realizaram o TPS para a PAF foram os que apresentaram sempre os valores mais baixos, o que se torna facilmente compreensível pois é a única doença das três em estudo, que apresenta soluções de tratamento no sentido de impedir a evolução dos seus sintomas.

Relativamente à variável resultado do teste, não foram obtidos resultados estatisticamente significativos, parecendo corroborar as conclusões de estudos prévios que indicam que o conhecimento do estatuto genético não acarreta impacto psicológico negativo para os testandos (Codori *et al.*, 1997; Tibben *et al.*, 1997; Dudokwit *et al.*, 1998); contrariamente a outros estudos que concluíam que os não portadores viam os seus graus de ansiedade diminuírem significativamente (Bloch *et al.*, 1989; Decruyenaere *et al.*, 1997; Paneque *et al.*, 2007b;), afirmando que o TPS ajudaria esses sujeitos a libertarem-se da ansiedade e do medo relativos à doença, este estudo, embora tenha refletido a mesma tendência nos seus resultados, nada pode concluir porque estes não apresentaram valorização estatística.

Quanto às variáveis preditivas, este estudo revelou que o género, estado civil e tipo de doença, são aspetos que se devem ter em conta assim que cada pessoa inicia o

protocolo de TPS: as mulheres, quem é casado ou os viúvos e quem realiza o TPS para a DH ou DMJ, talvez necessitem de uma atenção redobrada por parte da equipa multidisciplinar, porque poderão apresentar níveis de ansiedade mais elevados.

Depressão

Os cálculos de análise da consistência interna da escala BDI traduziram um α de Cronbach sempre superior a 0,80 que nos permite uma boa confiança na interpretação dos resultados obtidos com a aplicação desta escala aos sujeitos da amostra.

Ao estudar a variação dos níveis de depressão ao longo do protocolo de um ano, quisemos confirmar se estes valores diminuiriam acentuadamente para quem recebesse o resultado de não portador para a respetiva doença e vermos esses níveis aumentados para aqueles que recebessem o resultado de portador, uma vez que é esta a tendência descrita nas conclusões de estudos prévios, nomeadamente para a DH (Brandt *et al.*, 1989; Wiggins *et al.*, 1992; Codori *et al.*, 1997; Almqvist *et al.*, 2003), mas também para a familiar adenomatous polyposis (FAP) (Codori *et al.*, 2004).

Mais uma vez, em relação aos índices de depressão, foram as mulheres a apresentar médias mais altas em todos os momentos estudados, apoiando o que estudos anteriores também observaram (Bloch *et al.*, 1989; Paneque *et al.*, 2007a). Esta situação não parece ser dependente da realização do TPS e consequentes resultados, mas mais uma tradução da realidade clínica em geral quanto ao género – está comprovado que a depressão é mais comum na população feminina (Kessler, 2003). Contudo, verifica-se, para ambos os sexos, uma diminuição das médias de depressão ao longo do protocolo com as médias mais altas a serem observadas no momento pré-teste, tal como já verificado em estudos anteriores (Bloch *et al.*, 1989; Codori *et al.*, 1994; Paneque *et al.*, 2007a; Tibben, 2007).

Aliás, para além dos valores das médias descenderem, estes nunca atingem valores tradutores de depressão clínica, uma vez que são inferiores a 12 pontos (valor a partir do qual se considera depressão leve) (Vaz-Serra *et al.*, 1973a; 1973b), parecendo sugerirem a ausência de impacto negativo decorrente do TPS, como outros estudos já o tinham referido anteriormente (Bloch *et al.*, 1989; Codori *et al.*, 1994; Lêdo, 2002; Paneque *et al.*, 2007a; Tibben, 2007); mais uma vez, pode-se explicar este facto como decorrente de um fenómeno de autosselecção em que os sujeitos emocionalmente melhor preparados seriam os que aceitariam realizar o TPS (Codori *et al.*, 1994; Lêdo, 2002; Leite, 2006; Rolim *et al.*, 2006; Paneque *et al.*, 2007a; Tibben, 2007). Outra hipótese explicativa, ainda não muito explorada empiricamente, é a que aponta para indivíduos com mecanismos de defesa aparentemente mais eficazes para lidar com toda a realidade e idiossincrasias da doença, reprimindo o que é mais perturbador e angustiante e evitando pensar em tudo que possa trazer ou traduzir-se em dor psíquica – esta questão foi explorada por Tibben *et al.* (1997) num estudo com doentes de Huntington onde verificava que os sujeitos evitavam tudo que fosse considerado como pensamentos intrusivos (“Intrusive thoughts”) relativos à doença, bem como os mecanismos de defesa mais comuns como reação ao TPS eram o evitamento e a negação. A questão do mecanismo de defesa negação é um ponto a ter em consideração, uma vez que, na versão original do BDI (Beck *et al.*, 1961) o autor previne sobre a possibilidade de valores totais inferiores a 4 poderem ser indicadores de uma depressão camuflada por mecanismos fortes de negação.

Verificámos que os sujeitos com estatuto civil de divorciados seguidos pelos viúvos, foram os que apresentaram médias mais altas; esta evidência poderá ser explicada pela perceção da ausência de um eventual futuro cuidador que deixam estas pessoas com um desânimo maior. Os indivíduos solteiros, porque mais jovens, não parecem ter tanto esta perspetiva uma vez que, a esse nível, veem o seu futuro em aberto.

São de facto os mais velhos os que apresentam as médias mais elevadas, sobretudo na subescala somática, tanto no momento pré-teste (T0) como no momento T1, três semanas após a comunicação do resultado do TPS. Estes dados parecem

corroborar estudo prévios (Paneque *et al.*, 2007a) que indicam uma maior tendência em somatizar nos consultandos mais velhos, sugerindo que a depressão, nestes casos, seria mais exteriorizada via soma do que via psique (Lopes *et al.*, 1998); outra explicação pertinente será o aproximar do limite superior da idade de início dos primeiros sintomas da respetiva doença genética ou até o já a ter ultrapassado.

Em relação à variável tipo de doença, verificámos que os sujeitos que realizaram o TPS para a PAF foram os que apresentaram médias mais baixas, sobretudo três semanas após o conhecimento do seu estatuto genético; parece óbvio que a existência de uma solução para a evolução da doença – quer com novo medicamento quer ainda com o transplante hepático – deixam estes indivíduos com um ânimo em relação ao seu futuro diferente daqueles cujas doenças, para as quais realizaram o TPS, ainda não têm tratamentos eficazes. Lêdo (2002) ao estudar uma amostra de portadores de PAF, quando a única solução para impedir a evolução dos sintomas era o transplante hepático, constatou que não só os níveis de depressão não aumentavam com o conhecimento da condição de portador, como também não apresentavam falta de esperança e desânimo em relação ao futuro.

Surpreendentemente, neste estudo, apenas se observaram resultados estatisticamente significativos para a variável resultado do teste, nos não portadores ao fim de seis meses de conhecerem o seu estatuto genético; apresentaram, nesta altura, valores significativamente mais elevados do que os portadores. Mais uma vez, parece que a presença de um impacto psicológico negativo não estará tanto dependente do resultado do TPS, mas relacionado com outros fatores (Lopes, 2003): talvez o contínuo vivenciar de perto a realidade da doença através de familiares muito próximos, bem como uma possível culpabilidade por terem sido “divinamente poupados” da mesma “sorte” mas podendo comprometer os fatores internos de identificação e sentimento de pertença destes sujeitos em relação à sua própria família, poderão ser justificações plausíveis para este resultado inesperado.

Quanto às variáveis preditoras que poderão indiciar maior propensão dos sujeitos, logo à partida, poderem obter valores mais elevados de depressão, são: idade, sexo, tipo de doença e o resultado do teste. Os sujeitos mais velhos, do sexo feminino e

que realizem o TPS para a DH ou DMJ poderão ser mais vulneráveis; o facto de um indivíduo receber o resultado de não portador poderá indicar uma possibilidade real de terem valores de depressão mais elevados.

Índices psicopatológicos

Relativamente ao estudo dos índices patológicos, estes foram avaliados através do BSI (Derogatis, 1982; 1993) apenas em dois momentos: momento pré-teste (T0) e 1 ano após a comunicação do resultado do TPS, momento pós-teste T3. A amostra reduziu drasticamente na segunda aplicação da escala. Uma vez que os sujeitos que compareceram para a realização do TPS para a DMJ eram muito poucos (apenas 8), diminuindo, ao final de um ano, para apenas um, considerámos apropriado deixar de fora esta doença e trabalhar os dados obtidos relativos às outras duas doenças em estudo – DH e PAF.

Comparando as médias obtidas nos dois momentos da avaliação, com as médias obtidas nos estudos de validação e aferição do BSI para a população portuguesa (Canavarro, 1999; 2007), percebemos que estas se encontram num nível intermédio entre os valores encontrados para a população geral (sem psicopatologia) e a população psiquiátrica; embora, no geral, não se tenham obtido médias indicadoras de psicopatologia, constatarmos que os valores também se afastam daqueles da população geral, é um fator a ter em atenção.

Mais uma vez, os valores das subescalas e índices diminuíram do momento pré-teste para o momento pós-teste, parecendo isto apoiar a ideia prevalente de estudos anteriores de que existe um bem-estar psicológico decorrente da realização do TPS e ausência de impacto negativo (Bloch *et al.*, 1989; Brandt *et al.*, 1989; Wiggins *et al.*, 1992; Codori *et al.*, 1994; Almqvist *et al.*, 2003; Codori *et al.*, 2004), justificados pela consequente diminuição da incerteza (quanto ao estatuto genético) e aumento do autocontrolo sobre a respetiva doença (Almqvist *et al.*, 2003; Rolim *et al.*, 2006; Paneque *et al.*, 2009). Os valores mais altos no pré-teste também poderão indicar que a situação de incerteza e o, finalmente, aceitar realizar o TPS, poderão ser

indutores de uma maior alteração psicológica nos sujeitos; por esta razão, será importante uma avaliação e acompanhamento psicológicos desde o início, bem como uma abordagem eficaz nas consultas de aconselhamento genético (Sequeiros *et al.* 1998; Weil, 2003; Skirton *et al.*, 2013).

Com a análise realizada tendo em conta o tipo de doença, verificámos que os valores mais altos em quase todas as subescalas e índices do BSI se relacionam com a DH – o que é entendível, dada a maior gravidade da doença e perspectiva de ausência de tratamento eficaz –, exceto no que diz respeito às subescalas ansiedade fóbica e ideação paranoide cujas médias foram mais elevadas para os sujeitos que vinham realizar o TPS (pré-teste) para a PAF; esta evidência poderá estar relacionada, primeiro, com as vivências familiares destes indivíduos que, quase sempre, tiveram (ou têm) um familiar muito próximo com a doença e desde cedo eram sabedores da existência da doença e, segundo, e talvez derivado do primeiro, o estigma social que desde sempre foram sentindo em relação à PAF (que é bem mais conhecida na sociedade portuguesa do que a DH), estes dois aspetos poderão provocar nos indivíduos em risco de PAF, no momento em que aceitam realizar o teste, um medo maior, porque mais conscientes da doença. No caso da DH, mais desconhecida do público em geral, os testandos muitas vezes desconhecem a existência da doença na família e, só mais tarde, frequentemente através de um diagnóstico tardio de algum familiar, se apercebem da existência da doença na sua família. No momento pós-teste, verificámos que os sujeitos (portadores e não portadores) da DH apresentavam altos níveis de hostilidade podendo este facto revelar, no que respeita aos portadores de DH, características da própria doença que, como é sabido, tem uma componente psicológica/psiquiátrica que se manifesta amiúde antes da sintomatologia somática (DudokdeWit *et al.*, 1998; Paneque *et al.*, 2007; Tibben, 2007)

Relativamente à variável estado civil, os sujeitos que compareceram após um ano da comunicação dos resultados do TPS – para as duas doenças em estudo – ou eram solteiros ou eram casados (as outras duas condições civis que contemplámos, divorciados e viúvos, não existiam para os sujeitos avaliados); esta variável deu-nos valores estatisticamente significativos, indicando médias mais elevadas na subescala

somatização para os indivíduos solteiros. Parece haver uma maior tendência neste tipo de população para somatizar (Lopes *et al.* 1998; paneque *et al.*, 2009), isto é, para a existência de uma via somática de expressão das emoções. A inexistência de uma figura de suporte ou a ponderação de formar uma família e decidir vir a ter filhos, poderão ser fatores de maior angústia para quem está sozinho e que, na impossibilidade ou incapacidade de elaborar emocional e mentalmente estes dilemas internos, acabam por expressá-los via *soma*.

Em relação ao resultado do TPS, os portadores ao fim de um ano, apresentaram valores mais elevados em quase todas as subescalas e índices, menos nas subescalas hostilidade, ideação paranoide e psicoticismo. Os valores destas subescalas revelaram-se mais elevados nos não-portadores, podendo indicar aquelas pessoas que, mesmo após de receberem o resultado negativo no TPS, continuam a temer vir a ter a doença, ou porque acreditam na falibilidade do teste ou porque consideram que haverá alguma hipótese da doença se manifestar, ou, como referido por Michie, Smith, Senior & Marteau (2003), devido às próprias perceções que os sujeitos têm sobre o TPS e a própria doença genética; outra possível razão poderá estar relacionada com alguma revolta de, apesar de não serem portadores, outros membros da sua família não terem sido poupados a esse infortúnio da doença. Talvez por causa destes dilemas e conflitos internos é que alguns não-portadores sintam necessidade de continuar o protocolo de consultas do TPS e tenham comparecido à consulta ao final de um ano. Obviamente que o facto de se sentirem ainda muito próximos da doença – devido a familiares doentes – ou porque é algo que já faz parte do seu sentido de identidade (porque cresceram com a possibilidade de virem a ter a doença), serão talvez os fatores principais de não desistência do protocolo.

Quanto às variáveis que se revelaram preditoras para obtenção de valores mais altos em algumas subescalas e itens do BDI, contam-se: a variável sexo que tem poder preditivo para a subescala ansiedade fóbica no momento 1 ano após comunicação do resultado do TPS, isto é, poderá haver uma maior probabilidade das mulheres terem valores de ansiedade fóbica mais altos, ao final de um ano; variável tipo de doença que, no momento pré-teste apresenta valor preditivo para a subescala

somatização e, no momento pós-teste, apresenta poder preditivo para as subescalas depressão, ansiedade e hostilidade, ou seja, é mais expectável que os indivíduos que realizam o TPS para a DH apresentem maiores níveis de somatização no pré-teste e maiores níveis de depressão, ansiedade e hostilidade um ano depois.

Integrando

No geral, verificou-se então que os valores das médias das variáveis dependentes em estudo baixaram do momento pré-teste para o momento imediatamente a seguir à comunicação do resultado do TPS (três semanas), continuando a descer ao longo de um ano; essas médias raramente atingiram valores tradutores de perturbação psicológica (ficaram abaixo dos pontos corte das respetivas escalas); os indivíduos que receberam o resultado de portadores não apresentaram valores de perturbação maiores do que os dos não portadores.

Estes resultados vêm ao encontro do que tem sido descrito na literatura relativa ao estudo do impacto psicológico a curto-prazo dos TPS para doenças neurodegenerativas autossómicas dominantes de início tardio, nestas últimas duas décadas, nomeadamente para a DH:

Já em 1997, Tibben e colaboradores descreveram as suas conclusões, baseados em alguns resultados em muito semelhantes ao deste estudo. Todavia, decorrente de outras escalas aplicadas, conseguiram verificar que os indivíduos portadores de DH apresentavam inicialmente reações de negação/evitamento – facto que associaram aos valores indicativos de ausência de perturbação emocional e que, aos poucos, se iam adaptando melhor à sua situação (Tibben *et al.*, 1997). Aliás, DudokdeWit *et al.* (1998) verificaram algo semelhante ao concluírem que os indivíduos que apresentavam valores de stress mais altos, eram os que pareciam lidar mais ativamente com as implicações emocionais do teste genético, contrariamente aos que evidenciavam scores indicativos de pouco stress e que se mostravam incapazes de enfrentar todas essas problemáticas inerentes ao resultado do TPS, preferindo evitá-las.

A tendência para uma sucessiva adaptação dos sujeitos à comunicação dos resultados do teste, verificada por Tibben *et al.* (1997), foi confirmada, para a mesma doença e no mesmo ano, por uma outra equipa de investigadores (Codori *et al.*, 1997) que também observaram uma sucessiva adaptação dos sujeitos à comunicação do resultado do TPS ao longo dos 12 meses seguintes.

Outro estudo que refere a mesma panorâmica nos resultados, foi o desenvolvido pela equipa de psicologia do CGPP (Fleming *et al.*, 2004) sobre o impacto psicológico do TPS para DMJ, e que também não encontrou resultados indicadores de perturbação emocional – relativamente aos graus de depressão e ansiedade - nos sujeitos estudados, provocada pela comunicação dos resultados do teste.

Outros estudos mais recentes continuaram a revelar esta aparente ausência de malefício dos TPS para a vida emocional dos indivíduos que aceitam realizá-los (Lêdo, 2002; Almqvist *et al.*, 2003; Decruyenaere *et al.*, 2003; Codori *et al.*, 2004; Paneque *et al.*, 2007a; Paneque *et al.*, 2007b).

Já em 1997, perante os resultados relatados na publicação de alguns estudos da área (Brandt *et al.*, 1989; Wiggins *et al.*, 1992; Decruyenaere *et al.*, 1996; Tibben *et al.*, 1997; Codori *et al.*, 1997), Baum *et al.* (1997) tentaram explicar esta tendência ao sugerirem que o teste genético para a DH poderia afetar psicologicamente o indivíduo consoante a presença/ausência de alguns fatores, tais como: (1) o resultado do teste; (2) as características da própria doença; (3) fatores pessoais, com destaque para a presença de suporte familiar.

Pensamos que estes aspetos merecem ser desenvolvidos tendo como ponto de referência, obviamente, os resultados do nosso estudo. Relativamente ao ponto que refere que a reação do indivíduo pode depender do resultado do teste (1) que é comunicado (portador ou não portador), não parece que seja tanto assim, uma vez que, apesar de portadores terem maioritariamente as médias mais elevadas nos momentos pós-teste, verificámos, por exemplo, em relação à depressão, que os não portadores ao fim de 6 meses apresentavam médias mais elevadas. Porém, há que ter em conta a desistência de muitos sujeitos logo do primeiro para o segundo

momento de avaliação: não sabemos se correspondem a pessoas mais perturbadas com a notícia, e que quiseram não mais ter contacto com a realidade do TPS

Quanto ao fator característica da doença (2), DudokdeWit *et al.* (1998) confirmaram, de certo modo, a sua relevância ao descobrirem, após estudarem vários grupos de sujeitos evidenciando propensão para uma variedade de doenças possíveis de serem identificadas geneticamente numa fase ainda assintomática, que os indivíduos em risco que decidiam fazer o TPS para as doenças neurológicas autossómicas dominantes, apresentavam maiores índices de ansiedade e depressão, do que os indivíduos em risco para outras doenças, tais como determinados tipos de cancro do seio ou do ovário. Este estudo faz a abordagem a três doenças neurodegenerativas autossómicas dominantes e verificámos que, de facto, quando comparámos os sujeitos que realizaram o TPS para a PAF com as outras duas doenças, os primeiros apresentam quase sempre valores inferiores nas dimensões estudadas. Com efeito, a PAF tem uma característica que a distingue das outras doenças neurológicas autossómicas dominantes e que pode ser encarada como um elemento apaziguador das suas respostas emocionais: a possibilidade de transplante hepático ou, mais recentemente, o tratamento medicamentoso, como forma de retardar a sua evolução e atenuar a sua sintomatologia (Coelho *et al.*, 2012). Entre as doenças DH e DMJ, as diferenças já não são tão evidentes, talvez porque ambas as doenças têm um progresso degenerativo inevitável e fatal.

Finalmente, Baum *et al.* (1997) referiram o suporte familiar (3), como um fator que poderia atenuar um possível impacto adverso provocado pela comunicação do resultado do teste genético. Para as três variáveis dependentes, o estatuto civil revelou-se uma variável independente importante: Por um lado, quase sempre as pessoas mais sós, viúvos e divorciados, apresentavam valores mais elevados nas dimensões avaliadas, sugerindo a possível importância que a percepção da presença de um possível cuidador pode ter para apaziguamento de alguns receios futuros, por outro lado, a existência de maior ansiedade, no momento pós-teste, nos indivíduos casados poder estar associada ao receio de virem a ser sentidos como um futuro fardo para os seus cônjuges e/ou, na possibilidade de já existirem filhos, a constatação de eles próprios terem 50% de probabilidades de serem portadores do

gene mutante. Esta terceira dimensão foi posteriormente explorada com estudos que abrangeram a sua investigação ao impacto psicológico nos cônjuges (Decruyenaere *et al.*, 1996; Decruyenaere *et al.*, 2004; Richards *et al.*, 2004) e na constelação familiar (Decruyenaere *et al.*, 1997; Lopes *et al.*, 1998; Paneque, 2008), áreas que poderão, num futuro próximo ser igualmente estudadas para a nossa população.

O IMPACTO PSICOLÓGICO A MÉDIO E LONGO PRAZO DOS TPS

À medida que os estudos sobre impacto psicológico dos TPS a curto prazo se foram sucedendo, foi surgindo a necessidade de averiguar se a mesma panorâmica se mantinha à medida que o tempo decorrido desde o TPS ia passando e se aproximando, por exemplo, a idade de início dos sintomas da respetiva doença. Mais uma vez, os estudos para a DH serviram de vanguarda e paradigma para outras doenças e, de novo igualmente, serviram para nos interessarmos em adaptar essas investigações à nossa população e conhecermos melhor a nossa realidade.

Como referenciámos noutros capítulos, o ponto de partida para esta segunda fase da investigação foram os mesmos sujeitos estudados na primeira. Todavia, somente um terço desses sujeitos acabou por participar. Também, e por consequência, as limitações da amostra que descrevemos previamente prevaleceram nesta fase, nomeadamente, a maior percentagem continuar a ser constituída por indivíduos que realizaram o TPS para a PAF o que nos leva a ter em consideração algumas reservas na forma como interpretaremos os resultados encontrados, porque podem espelhar mais a realidade desta doença em detrimento das outras duas doenças. E existem duas condições de grande relevância que distinguem a PAF da DH e da DMJ: (1) a média de idade de início dos primeiros sintomas é inferior e (2) a existência de medidas que atenuam a evolução da doença, nomeadamente o transplante hepático e, mais recentemente, a solução medicamentosa que, sem dúvida nenhuma, atenuam o receio que os sujeitos possam sentir em relação à doença.

Ansiedade

O instrumento de avaliação utilizado (EAAZ) continuou, para a amostra desta fase da investigação, a revelar uma boa consistência interna, nomeadamente para o score total da escala com valores de α de Cronbach muito próximos de 0,80.

Mais uma vez foram as mulheres a revelarem as médias mais altas de ansiedade, tal como já observado na primeira fase da investigação e sustentado pelos estudos de validação da escala para a população portuguesa (Vaz-Serra *et al.*, 1982; Ponciano *et al.*, 1982).

No geral, as médias dos totais da escala não ultrapassaram o seu ponto corte de 40, o que revela ausência de ansiedade clínica, embora sempre muito próximas deste valor. Esta análise superficial e genérica, novamente, parece vir repetir as conclusões dos estudos sobre impacto psicológico a curto-prazo (Bloch *et al.*, 1989; Codori *et al.*, 1994; Lêdo, 2002; Leite, 2006; Rolim *et al.*, 2006; Paneque *et al.*, 2007; Tibben, 2007), bem como a primeira fase deste estudo e corroborar as conclusões dos estudos sobre o impacto psicológico dos TPS a médio e longo prazo que aparentemente também parecem indicar ausência de impacto negativo (Tibben *et al.*, 1997; Broadstock *et al.*, 2000; Meiser *et al.*, 2000; Duisterhof *et al.*, 2001; Timman *et al.*, 2004).

Mesmo quando efetuadas análises separadamente aos grupos de sujeitos que realizaram o TPS há 4, 7 e 10 anos respetivamente, as médias dos valores de ansiedade, no geral, não foram superiores a 40. Porém, ao querermos investigar qual a percentagem de sujeitos da amostra total que atingiram scores superiores a 40, verificámos que 16,8% apresentavam valores tradutores de ansiedade clínica; a maioria destes sujeitos tinha completado o protocolo do TPS há 7 anos – parece, portanto, que a passagem do tempo pode ser um fator de relevo no aumento da ansiedade dos sujeitos, tal como Timman *et al.* (2004) referiam em relação à perturbação psicológica a longo prazo decorrente dos TPS.

Quando procedemos à análise das variáveis independentes, verificámos, relativamente à idade, que os indivíduos pertencentes às faixas etárias entre os 41-

50 anos e entre os 61-70 anos foram os que revelaram valores mais elevados de ansiedade motora. O primeiro grupo pertencerá àqueles indivíduos cuja idade estará dentro da média de início dos primeiros sintomas da DH e DMJ ou para além da idade espectável do aparecimento dos sintomas para a PAF, isto é, os portadores que ainda não os tenham, terão o sentimento da iminência do seu aparecimento; os valores na população com mais de 61 anos explicar-se-ão, talvez, com a tendência real da população portuguesa para evidenciar valores mais altos, à medida que vai envelhecendo, como foi demonstrado nos estudos de validação da escala (Vaz-Serra *et al.*, 1982; Ponciano *et al.*, 1982).

Quanto à situação profissional, verificámos que os desempregados e os reformados/pensionistas obtiveram as médias mais elevadas juntamente com as pessoas com profissões diferenciadas e com cargos de alguma responsabilidade e liderança (2º grau do índice de Graffar); talvez a natureza da situação profissional seja, por si só, o suficiente para explicar estes resultados, estar desempregado ou ter um emprego que implique grandes responsabilidades serão talvez justificação para níveis de ansiedade superiores; quanto aos reformados ou pensionistas, para além de poder implicar um nível de vida mais precário, poderá traduzir as condições dos sujeitos que já apresentem os sintomas das respetivas doenças, e por consequência, já impedidos de trabalhar.

Considerando as variáveis clínicas, verificámos que foram os portadores os que atingiram as médias mais elevadas nos totais e nas subescalas que traduzem os sinais físicos de ansiedade – vegetativa e motora – ou seja, que se focalizam mais nas sensações corporais. A focalização nos sinais mais somáticos parece ser uma tendência destes indivíduos, quase como uma necessidade de “coisificar” a dor psicológica, a angústia e/ou inquietação internas sentindo essa ansiedade via *soma* e que, também, só parecem começar a existir de facto, quando começam – igualmente - a evidenciar os sinais físicos da sua doença genética: dentro do grupo dos portadores, aqueles que têm maiores níveis de ansiedade são os que já têm sintomas da doença ou, relativamente à PAF, aqueles doentes que já efetuaram o transplante hepático! Aliás, uma explicação já apresentada por Lopes & Fleming (1996) sobre o funcionamento psíquico dos doentes com PAF que sugeria que, a

angústia sentida pela pessoa, em vez de ser elaborada mentalmente parece ser expelida, não tanto via *psyche*, mas mais por via *soma*.

A vivência real da existência dos sintomas ou, pelo menos, a suspeita da sua existência parecem ser o “gatilho” que provoca a subida dos níveis de ansiedade destes indivíduos – ser portador mas ainda assintomático, mesmo com o passar do tempo e a iminência do eclodir dos primeiros sintomas, não são o suficiente – prova disto parecem ser os resultados às respostas à questão colocada no questionário aplicado “Continua sem quaisquer sintomas da doença?”, em que os sujeitos que responderam “não” ou “talvez” foram os que revelaram maiores níveis de ansiedade. E quanto maior a severidade dos sintomas, maiores são os níveis de ansiedade, com as médias atingindo valores muito próximos ou ultrapassando o score 40, a partir do qual é considerado o estado de ansiedade clínica.

Também verificámos que aqueles indivíduos (portadores) que realizaram uma ou mais consultas de acompanhamento psicológico foram os que evidenciaram médias mais elevadas de ansiedade; este aspeto parece corroborar a ideia de que, aqueles que têm uma maior consciência sobre o seu estado emocional – e portanto, percebem e/ou aceitam a existência de perturbação – são os que procuram ajuda psicológica e evidenciam maior perturbação ansiosa.

Na tentativa de se averiguar se alterações psicológicas, ao fim de alguns anos, pudessem derivar não só do resultado do TPS, mas também de acontecimentos de vida marcantes e significativos, incluiu-se no questionário estas questões. Percebemos que aqueles que referiram ter vivido mudanças significativas nas suas vidas foram igualmente os que evidenciaram médias de ansiedade mais elevadas. Concretamente, dos acontecimentos e mudanças de vida relatados, não se encontrou nenhum que tivesse obtido resultados estatisticamente significativos, mesmo assim, quando analisámos as várias respostas percebemos que a maioria referia como mudança/acontecimento, para além do casamento, a perda ou o adoecer de um familiar muito próximo com a doença, permitindo inferir sobre a importância das alterações da vida diária decorrentes da perda de um elemento ou

da sua mudança (deficitária) devido à doença como fatores precipitantes de maior angústia para os sujeitos.

A análise detalhada ao grupo de não portadores revelou dados estatisticamente significativos apenas em relação à questão sobre se “Ao fim deste tempo, incomoda-o pensar ou falar sobre a doença?”, em que os indivíduos que responderam “sim” ou “talvez” eram aqueles que revelavam valores mais altos de ansiedade, parecendo indicar que para aqueles cuja doença ainda é um assunto angustiante, os níveis de perturbação (ansiosa) torna-se maior.

Finalmente, analisando detalhadamente a amostra tendo em conta os momentos corte considerados – 4, 7 e 10 anos – com o objetivo de constatar se, há medida que os anos iriam avançando os níveis de ansiedade aumentariam devido ao aproximar do eclodir dos primeiros sintomas, não obtivemos resultados estatisticamente significativos, impedindo-nos de tirar grandes ilações sobre a existência de impacto psicológico entre o médio e o longo prazo... Porém, relembramos que maior parte dos indivíduos que obtiveram valores superiores a 40 pontos na escala EAAZ haviam realizado o TPS há 7 anos, podendo indicar tendência para um impacto negativo a longo prazo. De qualquer maneira, este aumento dos níveis de ansiedade a longo prazo, tendo em conta os resultados alcançados no grupo dos portadores e as explicações apresentadas, parecem mais dependentes da percepção efetiva da existência de sintomas do que do intervalo de tempo existente desde a realização do TPS.

Depressão

A análise da consistência interna da escala BDI continuou, no geral, a revelar, para todas as análises efetuadas, valores de α de Cronbach a rondar os 0.80, aliás, acima dos valores encontrados aquando da validação da escala para a população portuguesa (Vaz-Serra *et al.*, 1973).

Da análise descritiva realizada, comprovou-se o que estudos anteriores, nesta área, mencionam (Bloch *et al.*, 1989; Paneque *et al.*, 2007; Gargiulo *et al.*, 2009), que a população feminina tem tendência a apresentar valores mais elevados de psicopatologia e o que, no geral, acontece em relação à patologia depressiva, em que as mulheres apresentam maior propensão (Kessler, 2003).

A hipótese inicial era que se esperava existência de impacto negativo a médio e, principalmente, a longo prazo, ou seja, que os valores de depressão aumentassem, nomeadamente para quem era portador, à medida que os anos iam passando desde a realização do TPS, esperando-se valores que traduzissem depressão clínica (scores totais superiores a 12).

Considerando apenas a análise do resultado do teste comunicado anos antes (portadores vs não portadores), o que encontrámos, no geral, foram valores médios inferiores a 12 pontos e indicadores de ausência de depressão – por exemplo, comparando as médias entre portadores e não portadores e para os três momentos corte considerados – embora, algumas vezes, observando-se que os valores se aproximavam da fronteira para a depressão leve. Novamente, esta análise inicial e superficial parece induzir a ideia de pouco impacto psicológico negativo (a longo prazo) consequente da realização do TPS e conhecimento do respetivo estatuto genético. Mais uma vez, a justificação de que aparentemente os indivíduos emocional e psicologicamente melhor preparados para a realização do TPS eram os que, de facto, o realizavam e, talvez, os que voltavam para os sucessivos follow-up (Codori *et al.*, 1994; Rolim *et al.*, 2006; Paneque *et al.*, 2007a; Tibben, 2007) parece prevalecer; pode também justificar que esses sujeitos possam ser os que talvez estivessem mais recetivos a responder ao envio dos questionários, anos depois, como Timman *et al.* (2004) havia mencionado: as pessoas que continuavam a participar anos depois, seriam aquelas que teriam menos perturbação psicológica desde o início e que nunca desistiram dos follow-up e não apresentavam mecanismos de evitamento sobre a realidade da doença.

A explicação adiantada por Lêdo (2002) sobre a existência de uma estrutura de personalidade com mecanismos de defesa muito rígidos que poderiam levar as

peessoas a reprimirem tudo que pudesse ser uma realidade demasiado perturbadora e, conseqüentemente, evitando pensar (e elaborar emocionalmente) no que pudesse ser causador de dor mental, para justificar ausência de depressão e falta de esperança no futuro nos indivíduos portadores de PAF, pode ser extensível para explicar igualmente a ausência de patologia depressiva a médio e longo prazos. Aliás, há que ter em conta que, apesar da amostra deste estudo ser constituída por sujeitos que realizaram o TPS para outras duas doenças genéticas além da PAF, a maioria pertencia a esta última, podendo, os resultados, estarem a espelhar sobretudo, as características dos testandos da PAF.

Mas a questão dos mecanismos de defesa – como evitamento e/ou negação (Lêdo, 2002; Tibben *et al.*, 1997; Timman *et al.*, 2004) - estarem muito e rigidamente presentes é uma questão importante de ser interpretada e valorizada tanto mais que, a versão original do BDI (Beck *et al.*, 1961) alerta para o cuidado que se deverá ter para resultados totais inferiores a quatro pontos, uma vez que podem indicar mecanismos de negação do avaliado em relação à sua sintomatologia depressiva.

Analizando em rigor as médias dos totais e subescalas do BDI com as várias variáveis independentes em estudo, verificámos valores estatisticamente significativos para muitas delas, desde as sociodemográficas até às várias variáveis clínicas, nomeadamente, a que diz respeito aos estado atual dos sujeitos e que permite distinguir entre os portadores, os que ainda permanecem assintomáticos dos que já evidenciam sintomas.

Em relação às variáveis sociodemográficas, verificámos que a variável profissão apresenta os pensionistas com médias altas bem como os indivíduos cuja profissão se refere ao 3º grau do índice de Graffar – profissões de nível médio, técnico. Os primeiros poderão corresponder a quem já esteja impossibilitado de trabalhar devido á doença, os segundos, provavelmente nada terá a ver com a realização do TPS e conseqüente estatuto genético, mas apenas com a valorização da realidade laboral sentida como insatisfatória.

Considerando as variáveis clínicas, constatámos que foram os portadores os que apresentaram médias mais elevadas nos totais e na subescala somática; todavia,

sem chegar a valores correspondentes a perturbação depressiva, como vimos. Quando analisámos o grupo de portadores, e destacámos o seu estado atual, verificámos porém que os sintomáticos, bem como no caso da PAF, os que já tinham sido transplantados, apresentavam respetivamente médias reveladoras de depressão leve ou muito próximas dela. Este dado parece revelar que, enquanto realidade mais ou menos longínqua, mais ou menos esperada mas ainda não experienciada e, portanto, não vivenciada como real, a ideia da doença não afeta a vida emocional dos sujeitos que, só a partir do confronto com os (primeiros) sintomas, parecem obrigados a olhar essa realidade e, talvez, a tentarem elaborá-la mental e emocionalmente pela primeira vez – talvez por isso, só nessa fase, aumente o grau de depressividade, porque não mais os mecanismos de defesa como negação e/ou evitamento são eficazes. De notar que, quando analisámos as médias dos não portadores e dos portadores assintomáticos, os valores eram muito semelhantes, parecendo não existir diferença entre estas duas condições! Este ponto de vista torna-se ainda mais fiável se nos detivermos nos resultados encontrados à pergunta “Continua sem quaisquer sintomas da doença?”, em que os sujeitos que responderam “não” ou “talvez” foram os que revelaram valores tradutores de depressão leve; ou seja, o constatarem a existência de sintomas parece aumentar o seu grau de depressividade, mas também a suspeita da sua existência já pode ser perturbadora. Esta situação corrobora a alusão de dois estudos prévios (Timman *et al.*, 2004; Tibben, 2007) sobre a importância em investigar mais detalhadamente os mecanismos de evitamento utilizados pelos indivíduos portadores mas ainda assintomáticos. Lêdo (2002) na tentativa de explicar esta aparente ausência de perturbação depressiva em portadores assintomáticos da PAF, avança com a hipótese de um tipo de personalidade muito próximo das personalidades psicossomáticas descritas por Sami-Ali (1992), ou seja, que não dão espaço à subjetividade, ao ato de pensar o simbólico, verificando-se, nestes indivíduos, um mesmo mecanismo defensivo que estaria presente nas patologias psicossomáticas: um recalcamiento caracterial (Sami-Ali, 1992) que impede que a função do imaginário, a sua própria subjetividade, se manifeste e, por esta razão, só o que é plano do real, do existente, é valorizado e mentalmente integrado.

Também para a variável depressão constatámos que os indivíduos que recorreram ao longo dos anos a uma ou várias consultas de psicologia foram os que apresentaram as médias de totais mais altas, corroborando novamente a ideia de que parecem ser os mais perturbados aqueles que pedem (ou usufruem da) ajuda psicológica; os menos perturbados, não procuram os serviços de psicologia e, talvez, também tendencialmente isto apoie a ideia de serem igualmente os que acabam por desistir dos follow-up.

Quando confrontados com a questão da existência de acontecimentos de vida marcantes nos últimos anos, o grupo de portadores que confirmou esses acontecimentos foram aqueles que apresentaram médias mais elevadas. O facto desses acontecimentos maioritariamente serem descritos como perda ou o adoecer de entes queridos pode estar na origem dessa vivência mais depressiva traduzida nas médias mais altas do BDI.

No que concerne a análise do grupo dos não portadores apenas foram encontrados resultados estatisticamente significativos na resposta à questão “Ao fim deste tempo, incomoda-o pensar ou falar sobre a doença?” onde, aqueles que sentiam o tema como incómodo, apresentaram as médias mais elevadas. Falar sobre a doença, mesmo sabendo que não a têm, pode representar para estes sujeitos, evocar memórias dolorosas de familiares doentes (e possíveis perdas) ou o desânimo da existência da doença na sua família.

Surpreendentemente, quando tentámos destrinçar os valores das médias dos totais e subescalas encontrados consoante o tempo decorrente desde a realização do TPS, da análise efetuada não se verificaram valores estatisticamente significativos, parecendo não haver grandes diferenças consoante o teste tenha sido feito há mais ou menos anos e a idade dos primeiros sintomas esteja mais ou menos próxima, isto para os não portadores ou para os indivíduos que, embora portadores, ainda permaneçam assintomáticos. A exceção acontece precisamente, e mais uma vez, para o grupo dos portadores que já têm sintomas, e portanto doentes, em que se verificaram diferenças estatisticamente significativas consoante já tinham realizado o TPS há mais ou menos anos. Ou seja, encontrámos valores muito elevados, na

fronteira da depressão moderada, nos indivíduos que realizaram o TPS há quatro anos e já evidenciavam sintomas; os *doentes* que realizaram o teste há 7 anos apresentavam médias muito próximas da depressão leve e, surpreendentemente, aqueles portadores sintomáticos que tinham realizado o TPS há 10 anos apresentavam médias muito inferiores ($M=5,50$), muito semelhantes às médias dos não portadores ou dos portadores assintomáticos.

Esta evidência remete para duas situações: (1) por um lado, parece claro que, o que afeta mais os sujeitos não será a condição de há quanto tempo realizaram o TPS e, para os portadores assintomáticos, a ameaça do aproximar da idade do início dos primeiros sintomas, mas mais há quanto tempo vivem com a efetiva sintomatologia da doença; por outro lado (2), aparentemente aqueles que tiveram pouco tempo desde a comunicação do resultado de portador até à eclosão dos primeiros sintomas são os que deprimem mais. E estão mais deprimidos, talvez porque não tiveram tempo suficiente para lidar com a notícia do resultado do TPS e/ou talvez porque, corresponderão aos *doentes* que tiveram o diagnóstico há pouco tempo e se encontram numa fase de adaptação à constatação da existência da doença, situação que para os outros indivíduos já poderá existir há mais tempo, nomeadamente para aqueles que realizaram o TPS há 10 anos, isto é, já estão mais adaptados à condição de *doente*.

Índices psicopatológicos

Os cálculos de consistência interna das várias subescalas e índices para esta fase da investigação continuaram a revelar valores de α de Cronbach elevados – semelhantes aos encontrados nos estudos de normalização para a população portuguesa (Canavarro, 1999; 2007) -, pelo que o instrumento de avaliação continuou a revelar-se válido para a amostra em estudo.

Analisando os resultados obtidos das subescalas na amostra total, percebemos que estes se apresentaram superiores àqueles encontrados para a população geral aquando dos estudos de normalização para a população portuguesa

(Canavarro, 1999; 2007) mas inferiores aos apresentados para a população com perturbação psíquica; porém, em relação aos índices, apresentara-se inferiores à população geral.

Novamente, a análise descritiva demonstra o que estudos prévios sugeriram (Bloch *et al.*, 1989; Paneque *et al.*, 2007; Gargiulo *et al.*, 2009), bem como os resultados do presente estudo têm vindo a mostrar, que as mulheres revelam sempre médias mais altas do que os homens.

Fazendo uma análise acerca dos resultados obtidos tendo em conta as várias variáveis independentes em estudo, verificámos que em relação à variável idade, percebe-se que quanto mais idade têm os sujeitos, mais alto é o valor das médias na subescala obsessão-compulsão; esta dimensão inclui cognições, comportamentos e impulsos persistentes no indivíduo, assim sendo, estas médias mais altas nesta subescala poderão traduzir um estado de preocupação mais persistente nestes indivíduos relativa à condição de saúde que, à medida que a idade avança e o aparecimento dos primeiros sintomas se torna cada vez mais certo, também vai aumentando.

Relativamente ao estado civil, também encontramos resultados significativos no que toca a quase todas as subescalas do BSI, verificando-se que os sujeitos divorciados e, seguidamente, os casados, eram os que apresentavam as médias mais elevadas e os indivíduos viúvos foram os que apresentavam as médias mais baixas; estas evidências conduzem-nos à questão sobre a importância das vivências – reais ou imaginárias – da rejeição/abandono, mais do que às vivências sobre a perda ou sentimentos de solidão que pareciam ser uma das hipóteses adiantadas para justificar os resultados relativos à primeira fase da investigação (impacto a curto-prazo). A médio ou longo prazo, haverá talvez o receio de vir a ser rejeitado/abandonado pelo respetivo cônjuge, quiçá devido à condição clínica do sujeito, e isso poder ser fonte de maior perturbação psicológica.

No que concerne às variáveis clínicas, os sujeitos que realizaram anos antes o TPS para a DMJ foram os que apresentaram médias mais elevadas nas subescalas psicoticismo e ansiedade fóbica e no índice de sintomas positivos (ISP) com um valor

muito acima $M=2,27$) do ponto corte 1,7 a partir do qual assinala presença de perturbação psicopatológica. Percebemos que a DMJ em comparação, por exemplo, com a PAF tem uma realidade bem mais dramática porque não existe nenhum tipo de tratamento eficaz, como hoje em dia assistimos, podendo isso estar na base destas diferenças nas médias. Contudo, o número de sujeitos para a DMJ é em número muitíssimo reduzido comparativamente aos sujeitos do grupo da PAF, o que implica algumas reservas nas interpretações das médias obtidas; poderia ter acontecido que, dos sujeitos que realizaram o TPS para a DMJ, apenas os mais perturbados resolveram participar neste estudo, “inflacionando” os resultados e não dando uma fiel panorâmica desta população. Assim sendo, torna-se difícil concluir que quem realizou o TPS para a DMJ são os que, a longo prazo, apresentam perturbação psicológica.

Relativamente à variável independente resultado do teste, observámos que os sujeitos que receberam anos antes o resultado de portadores obtiveram as médias mais elevadas na subescala somatização, o que parece compreensível, uma vez que, a condição de portador pode provocar uma hiper-focalização nas suas condições físicas e sensações somáticas. Os portadores também apresentaram maiores médias no ISP, embora abaixo do valor 1,7, podendo isto indicar uma maior inquietação ou suscetibilidade mentais, mas sem evidenciar reais perturbações.

Quando analisando em maior detalhe o estado clínico atual dos sujeitos, percebemos que os portadores, mas ainda assintomáticos (seguidos, no caso do grupo da PAF, pelos doentes já transplantados), foram os que apresentaram médias mais baixas de somatização, sugerindo que será só na presença de sintomas reais (e concretos) que as pessoas somatizariam mais. Realmente foram os portadores já com sintomas (doentes) os que apresentaram as médias mais altas.

Vimos também que, para os portadores, a sua própria perceção acerca da eventual presença de sintomas da respetiva doença se torna, por si só, perturbadora, uma vez que, os que responderam “talvez” à questão “continua sem quaisquer sintomas da doença?”, foram os que apresentaram médias mais elevadas em quase todas as subescalas e no ISP (com médias superiores a 1,7), sugerindo que é mais

perturbador a incerteza da existência dos sintomas, do que a certeza de que já se é doente. Constatámos igualmente que os homens manifestaram maior tendência em responder “talvez” à possível presença de sintomas do que as mulheres; talvez as mulheres aceitem mais claramente a evidência da presença de sintomas da doença.

Aqueles sujeitos que referiram manifestar já um grau de sintomatologia média a severa, apresentaram médias mais elevadas na subescala somatização, sugerindo, mais uma vez, que a presença real de sintomas da doença parece aumentar a tendência destes indivíduos para manifestarem reações somáticas.

No que se refere às consultas de psicologia para avaliação e/ou acompanhamento psicológico, constatámos que aqueles sujeitos que referiram ter tido uma ou mais consultas de psicologia após o TPS, foram os que evidenciaram médias mais altas nas subescalas somatização e psicoticismo; esta última subescala, embora sensível para deteção de sinais esquizoides (se próxima da pontuação máxima), reporta-se igualmente a dimensões de um certo isolamento físico e emocional, próprio de quem pode estar num estado de algum desânimo – por exemplo, o item 14 “Sentimento de solidão, mesmo quando junto de outras pessoas” - talvez seja por isso que estas pessoas apresentam médias elevadas nesta subescala: a constatação da sintomatologia e concomitantes consequências para o dia a dia, levá-las a um sentimento de desânimo e de um certo isolamento emocional, levando-as à consequente necessidade de apoio psicológico. Esta evidência dos resultados parece indicar que as pessoas que estão mais perturbadas mentalmente, exacerbando as suas sensações físicas que vão mais além dos sintomas da doença – traduzindo e exteriorizando igualmente a inquietação e angústia sentidas internamente -, bem como evidenciando alguma propensão para o isolamento, são aquelas que, aceitando que não estão psicologicamente bem, acabam por procurar ajuda.

Pelo contrário, em relação à realização das consecutivas avaliações neurológicas após TPS, os sujeitos que nunca compareceram a este tipo de consultas foram os que apresentaram médias mais elevadas nas subescalas ansiedade e hostilidade – dimensões que poderão estar mais diretamente relacionadas com a forma como

cada pessoa vivencia a realidade da doença ou a possibilidade de já manifestarem sintomas: com uma certa hostilidade que poderá revelar uma revolta ou sentimento de injustiça e a ansiedade de já poderem ter a doença! Neste caso, portanto, são os sujeitos mais perturbados emocionalmente, aqueles que evitam comparecer às consultas de neurologia.

Uma vez que estes sujeitos tinham conhecimento do seu estatuto de portadores, no mínimo, há três anos, a possibilidade da existência de mudanças de vida significativas era grande e, considerámos por isso, um ponto importante a investigar. Assim, verificou-se que os sujeitos que reconheceram terem existido mudanças de vida significativas foram os que apresentaram médias mais elevadas nas subescalas somatização, ansiedade e hostilidade. Curiosamente, as mesmas subescalas onde se observaram médias mais elevadas nos portadores sintomáticos e com sintomatologia da doença num grau considerável, nos que recorreram a ajuda psicológica ou os que evitaram as avaliações neurológicas! Esta situação demonstra que, se por um lado as médias elevadas se deviam aos aspetos referenciados, por outro lado, também poderão estar relacionadas com a existência de mudanças de vida consideradas significativas para os sujeitos. Das mudanças de vida, as mais referidas para além da alteração do estado civil, foi a “perda de um familiar próximo” ou “adoecer de um familiar próximo” com a doença, situações relacionadas com a realidade da doença, portanto; contudo, não foram encontrados valores estatisticamente significativos que possam suportar estas conclusões.

No que concerne o grupo dos não portadores, apenas foram encontrados resultados estatisticamente significativos na resposta à pergunta “Ao fim deste tempo, incomoda-o pensar ou falar sobre a doença?”; as pessoas que responderam não se sentirem incomodadas, foram as que apresentaram médias mais baixas nas subescalas e índices. As mulheres foram as que responderam mais que não se incomodavam em falar sobre a doença, parecendo isto indicar, que os homens apresentarão maior dificuldade em abordar o assunto desconfortável sobre a doença.

Finalmente, a análise estatística realizada tendo em conta os momentos corte considerados, não revelou resultados matematicamente significativos,

impossibilitando a assunção de conclusões mais precisas relativamente ao impacto psicológico a médio e a longo prazo, nomeadamente à importância do passar dos anos após o TPS e o aproximar do momento do início dos primeiros sintomas da respetiva doença.

Percebemos que há um impacto psicológico negativo – as médias das subescalas são superiores às da população geral (Canavarro, 1999; 2007) - ao fim de alguns anos após o TPS, mas sem podermos diferenciar a partir de que altura isso acontece. Por esta razão, os resultados encontrados não apoiam os estudos prévios que, no geral, referem não existir grandes consequências negativas decorrentes da realização do TPS (Tibben *et al.*, 1997; Decruyenaere *et al.*, 2004; Timman *et al.*, 2004; Gonzalez *et al.*, 2012), embora Timman *et al.* (2004) refira a tendência para um aumento do impacto negativo à medida que o tempo avança e se aproxima a possível idade de início dos primeiros sintomas da doença, questão que não nos foi possível concluir.

Relativamente às médias dos índices do BSI, estiveram quase sempre abaixo dos encontrados para a população geral (Canavarro, 1999; 2007), indicando ausência de psicopatologia. Mais uma vez, a autosseleção prévia dos sujeitos psicologicamente melhor preparados para a realização do TPS (Codori *et al.*, 1994; Rolim *et al.*, 2006; Paneque *et al.*, 2007; Tibben, 2007) como justificação para ausência de perturbação psicológica grave consequente, parece prevalecer e continuar a justificar a ausência de impacto negativo a médio e longo prazo também; como refere Timman *et al.* (2004) esses podem ser os mesmos sujeitos que, anos depois continuam a não se sentirem perturbados com os fatores relativos à realidade do TPS e/ou da respetiva doença.

Integrando

Propusemo-nos, nesta fase da investigação, perceber se existiriam diferenças no estado emocional dos sujeitos, consoante já teriam realizado o TPS há poucos anos (médio prazo) ou há vários anos (longo prazo), esperando que estes últimos

demonstrassem valores mais elevados nas escalas de avaliação psicológica aplicadas, uma vez que também corresponderiam àquele grupo de pessoas que estariam mais perto do eclodir dos primeiros sintomas da doença, fator que considerávamos pertinente na influência do estado emocional atual. Todavia, e para as três dimensões psicológicas em estudo – ansiedade, depressão e índices psicopatológicos –, não nos foi possível inferir sobre isso quando observámos genericamente o grupo dos portadores. Constatámos, no geral, o aumento das médias comparativamente aos valores encontrados na primeira fase desta investigação (curto prazo) e, em alguns casos, assistimos a médias a rondar ou a ultrapassar os pontos corte das respetivas escalas de avaliação psicológica, indicando valores com relevância clínica, porém sem podermos destrinçar o médio do longo prazo. Apenas assistimos à exceção a esta evidência quando nos detivemos a analisar os portadores sintomáticos – e por isso, doentes – para a variável depressão, onde constatámos valores indicadores de depressão moderada para aqueles que tinham realizado o TPS há quatro anos.

Esta situação impõe a pergunta, à laia de crítica, se os *timings* escolhidos teriam sido os mais corretos; talvez não tivessem sido aqueles que traduziriam mais fielmente as diferenças entre grupos. Os sete e os dez anos são tempos já escolhidos em alguns estudos para a DH (Timman *et al.*, 2004; Gargiulo *et al.*, 2009) quando o objetivo é estudar o impacto psicológico mais a um longo prazo; os estudos de impacto psicológico a médio prazo, geralmente apontam para os três ou os cinco anos como o período a ser estudado (Tibben *et al.*, 1997; Decruyenaere *et al.*, 2003; Timman *et al.*, 2004; Gargiulo *et al.*, 2009; Gonzalez *et al.*, 2012), contudo, no que respeita à nossa amostra, o número de sujeitos que tinham realizado o TPS há três e/ou há cinco anos era reduzido em comparação com os outros grupos estabelecidos para os restantes períodos. Considerámos então um momento intermédio e que reunia um maior número de pessoas, que foi os quatro anos. Mas, se analisarmos com atenção as características dos sujeitos pertencentes aos três grupos considerados (tabela 5, pág 63), percebemos que não existem muitas diferenças, nos três momentos: maior parte são mulheres, os sujeitos são maioritariamente casados, com uma média de idades igual ou inferior a 30 anos (para os grupos que realizaram o TPS há 4 e 7

anos) e entre os 31 e os 40 anos no grupo que realizou o TPS há 10 anos, maior parte é reformado ou pensionista ou tem uma profissão pertencente ao primeiro grau do índice de Graffar (quadros superiores) e, nos três grupos, a maior percentagem de sujeitos ou é não portador ou portador mas ainda assintomático, ou seja, sujeitos que não apresentam sintomatologia da doença genética. Talvez esta homogeneidade encontrada e principalmente o facto de não haver, para a maioria, sintomas seja a justificação da ausência de diferenças significativas no estado emocional dos sujeitos, quando considerados os *timings* decorrentes da realização do TPS.

De qualquer forma, também para este ponto, há um dado que deve ser (ou continuar a ser) mencionado como muito importante na justificação dos resultados obtidos neste tipo de estudos sobre impacto psicológico dos TPS: o fator autosseleção dos sujeitos para a realização do TPS e, concomitantemente, para a continuidade dos *follow-up's* quer a curto, como a médio/longo prazo! Talvez só as pessoas psicologicamente melhor preparadas é que o fariam (Codori *et al.*, 1994; Rolim *et al.*, 2006; Paneque *et al.*, 2007; Tibben, 2007). Assim sendo, esta pode ser uma justificação para a aparente ausência de impacto negativo decorrente do resultado do TPS, e continuar a ser válida para justificar a mesma tendência ao fim de alguns anos dos sujeitos saberem o seu estatuto genético e, também por isso, justificar por que o fator aproximação da idade de início dos primeiros sintomas se dilua de importância para o grupo de sujeitos estudado. Como estes indivíduos talvez sejam os que sempre, desde o pré-teste até à atualidade, não apresentaram grandes problemas ou reservas em contactar com toda a realidade que envolve o TPS, respetiva doença ou consequências do conhecimento do estatuto genético, também não apresentaram alterações significativas à medida que o tempo foi avançando e se aproximando da idade de início dos primeiros sintomas da doença genética, não se traduzindo igualmente em diferenças significativas entre o médio e longo prazo decorrentes do TPS.

Embora este estudo não distinga, portanto, o impacto psicológico a médio do longo prazo, o estudo de Timman *et al.* (2004) conseguiu observar alterações significativas no estado emocional dos sujeitos, numa perspetiva longitudinal de curto a médio e

longo prazo: as pessoas que recebiam o resultado de portadores para a DH, após o TPS apresentavam maior perturbação emocional, mas os valores desciam ao fim de três anos (médio prazo), voltando a subir à medida que se aproximavam da idade média esperada para o início dos primeiros sintomas da doença. Contudo, essas alterações, no geral, não eram indicadoras de grande perturbação emocional. Neste ponto, o nosso estudo corrobora a mesma panorâmica de resultados, uma vez que, tal como se apresentou, tendencialmente as médias obtidas não atingiram valores indicadores de perturbação clínica. Timman *et al.* (2004) apresentam uma explicação para esta situação, ao estudarem os sujeitos que foram desistindo à medida que os *follow-up* iam decorrendo: os portadores que desistiam após a comunicação dos resultados do TPS eram os que estavam mais perturbados no momento pré-teste e, por esta razão, as médias obtidas nas avaliações psicológicas posteriores eram mais baixas porque apenas espelhavam o estado emocional dos sujeitos menos perturbados (que foram os que não desistiram).

Ou seja, estes sujeitos mais aptos no pré-teste genético, talvez fossem os que não desistiram nos follow-up seguintes e que responderam à nossa solicitação anos depois. Timman *et al.* 2004, já explicavam este aspeto como essencial, os mais perturbados após comunicação do resultado do TPS – fossem portadores ou não portadores – seriam os que revelariam valores mais altos de perturbação a médio ou longo prazo, mas eram os que, antes do TPS já revelavam maior perturbação psicológica. É um ponto que considerámos importante explorar futuramente: estudar as características dos consultandos que, ao longo da primeira fase desta investigação foram desistindo e percebermos, (1) se são os que, no momento pré-teste eram os mais perturbados emocionalmente e (2) se, os sujeitos que aceitaram participar nesta segunda fase da investigação continuavam a não corresponder aos sujeitos que desistiram na primeira fase. Outro estudo que corrobora igualmente a importância do estado mental dos indivíduos no momento pré-teste como um bom preditor da ausência de perturbação psicológica decorrente da realização do TPS, é o de Lickleder *et al.* (2008) ao verificarem que o nível de saúde mental dos sujeitos que realizaram o TPS para a DH, dependeria, a longo prazo, mais do seu nível de saúde mental no pré-teste do que do resultado do TPS.

Não conseguindo definir portanto, a diferença entre o médio e o longo prazo, conseguimos, no entanto, constatar um aumento das médias nos valores encontrados das dimensões estudadas, entre o curto e o médio/longo prazo, uma vez que essas médias, no geral, aumentaram. Partindo então para uma análise dos valores tendo em conta este ponto, continuámos a não assistir a valores tradutores de perturbação psicológica, parecendo continuar a corroborar outros estudos de impacto psicológico decorrentes da realização de um TPS, que indicam uma pequena alteração a curto-prazo, mas ausência de consequências adversas nos *follow-up* dos três anos (Tibben *et al.*, 1997) ou ausência de efeitos negativos a longo prazo (Broadstock *et al.*, 2000; Meiser & Dunn, 2000; Duisterhof *et al.*, 2001).

Todavia, estudos posteriores, embora não afirmando graves consequências adversas após alguns anos de realização dos TPS, tal como o presente estudo, demonstram que há algum impacto negativo na vida emocional dos sujeitos, encontrando outras variáveis tão ou mais importantes para além do resultado do TPS comunicado à pessoa:

Em 2003 Decruyenaere *et al.* (2003) verificaram que, após um impacto psicológico a curto-prazo decorrente da realização do TPS para a DH, ao fim de cinco anos os sujeitos voltavam a atingir scores tradutores de ausência de perturbação psicológica, independentemente do resultado do TPS; referem apenas que, os portadores apresentavam pensamentos e atitudes de evitamento em relação a assuntos associados à doença. Para justificarem estes achados, mencionam o conceito de *ego-strength* (força do ego) e grau de motivação inicial para a realização do TPS, como as situações que mais interfeririam com a forma como os sujeitos, independentemente do resultado genético que viessem a receber, iriam reagir psicologicamente após o TPS (a curto ou a longo prazo). Neste nosso estudo também não assistimos a resultados tradutores de perturbação psicológica, decorrentes da comunicação, anos antes, do estatuto genético – não se assistiu a grandes diferenças significativas quando comparados os grupos de portadores e não portadores. Em relação à existência de mecanismos defensivos, como o evitamento, embora não tenhamos avaliado diretamente esta variável, percebemos, por exemplo, que aqueles sujeitos portadores que referiram ter realizado as consecutivas

consultas de avaliação neurológicas posteriores ao TPS ou os não portadores que mencionaram não se sentirem incomodados em falar sobre a doença genética, eram os que apresentavam sempre médias mais baixas para as dimensões estudadas, podendo isto levar-nos a inferir que corresponderiam ao grupo de sujeitos que não evitavam a realidade da doença.

A mesma autora corrobora posteriormente, num outro artigo (Decruyenaere *et al.*, 2004), a ideia de ausência de impacto negativo ao fim de cinco anos de realização do TPS para a DH, afirmando igualmente que, para a maioria e independentemente do estatuto genético, não se verificou alterações negativas na qualidade da relação conjugal desses sujeitos, embora para os parceiros dos sujeitos portadores a sua visão sobre a qualidade da relação fosse menos favorável do que para os seus respetivos cônjuges portadores. Quanto a este aspeto, o presente estudo só conseguiu elucidar sobre a interferência que o estado civil poderia ter para o estado emocional dos sujeitos, e o que verificámos foi que esta variável só teve resultados estatisticamente significativos na primeira fase deste estudo, isto é, no impacto a curto prazo, verificando-se que, divorciados e viúvos apresentavam valores mais altos de depressão e somatização e, em relação à ansiedade, os viúvos e casados apresentavam as médias mais elevadas, sendo que, a variável estado civil apresentava cariz preditivo no que concerne a ansiedade. A médio e longo prazo, o estado civil não interferiu negativa ou positivamente para as dimensões estudadas, mas constatámos que a maioria dos sujeitos da amostra era casada, contrariamente ao que se verificou anos antes no estudo da primeira fase desta investigação, sugerindo que, muito desses sujeitos, no decorrer dos anos posteriores ao TPS, entretanto casou, sugerido que o estatuto genético parece não ter influenciado negativamente, no sentido da não concretização do objetivo de formação da própria família.

Timman *et al.* (2004) também se interessaram em estudar, para além dos sujeitos que realizavam o TPS para a DH, os seus respetivos cônjuges. Verificaram que a tendência revelada por estes últimos acompanhava a panorâmica observada nos sujeitos que realizavam o TPS. O que viram foi que, a curto prazo havia um impacto negativo decorrente do TPS, mas esses valores desciam nos dois/três anos

consequentes ao teste; os valores voltavam a aumentar a longo prazo (a partir de sete anos de realização do TPS), associando os autores esta situação, como descrevemos atrás, à aproximação da idade da eclosão dos primeiros sintomas. Contudo, não eram valores muito preocupantes de impacto psicológico negativo. Nesse estudo longitudinal, estes autores quiseram perceber o perfil dos sujeitos que, ao longo do tempo, foram desistindo, e verificaram que, independentemente do estatuto genético, os sujeitos que desistiram dos follow-up foram os que apresentavam maior perturbação psicológica no pré-teste. Na nossa investigação também nos deparamos com um grande número de desistências e apresentamos, igualmente, este argumento como tentativa de perceber resultados não muito preocupantes (tanto a curto como a médio/longo prazo) de impacto psicológico negativo decorrente da realização do TPS, reconhecendo a pertinência de estudarmos detalhadamente o grupo de sujeitos que foi desistindo ao longo dos anos de realizarem follow-up ou de não terem mostrado disponibilidade para participarem na segunda fase desta investigação.

Outro estudo que avaliou o impacto psicológico a longo prazo dos TPS, como já vimos, foi o desenvolvido por Lickleder *et al.* (2008), ao tentarem averiguar se o grau de saúde mental e qualidade de vida dos sujeitos dependeria do resultado do TPS. Estes autores, à semelhança do nosso estudo, preocuparam-se por incluir o grupo de sujeitos portadores que entretanto já evidenciavam sintomatologia. Perceberam então que o grupo de não portadores, bem como os portadores assintomáticos, apresentavam maior nível de saúde mental e qualidade de vida do que os portadores que evidenciavam sintomas, não havendo distinções significativas entre os dois primeiros. Este nosso estudo também vai no mesmo sentido: para todas as dimensões estudadas, os valores mais elevados referiram-se sempre ao grupo de portadores sintomáticos, chegando, no caso da variável depressão, a verificar-se valores reveladores de patologia moderada. Lickleder *et al.* (2008) analisaram as variáveis preditivas para o grau de saúde mental a longo prazo dos sujeitos que realizavam o TPS e o resultado do teste genético não apresentou relevância estatística; o que se mostrou bastante significativo foi o grau de suporte social percebido desde o momento pré-teste, ou seja, aquelas pessoas que referiam

ter um suporte social baixo no momento pré-teste e nos sucessivos follow-up, correspondiam às pessoas com menos nível de saúde mental. Nesta segunda fase do nosso estudo foram efetuados cálculos de regressão linear para as variáveis dependentes estudadas e não foram encontrados valores estatisticamente significativos para nenhuma delas, não se encontrando variáveis independentes com relevância preditiva.

Gargiulo *et al.* (2009) verificaram que 58% dos sujeitos portadores de DH apresentavam depressão a médio/longo prazo, mas também verificaram que um grande número de não portadores, também apresentava a mesma perturbação, concluindo que era necessário o acompanhamento psicológico dos sujeitos que realizavam o TPS, independentemente do seu estatuto genético. No nosso estudo, verificámos valores tradutores de depressão leve, mas apenas para o grupo de sujeitos portadores sintomáticos (ou, no caso da PAF, os doentes que já tinham realizado transplante hepático).

Finalmente, outro estudo sobre as consequências a médio prazo do TPS, desta feita, para a DMJ, foi o desenvolvido em Portugal por Gonzalez *et al.* (2012) onde tentaram estudar o grau de bem-estar psicológico e satisfação familiar nos portadores ao final de cinco anos após realização do TPS, verificando que mais de metade da amostra não apresentava bem-estar psicológico mas sentiam satisfação familiar, talvez devido ao suporte familiar percebido; de ressaltar que os autores alertam para o facto de, ao fim desse tempo, 50% da amostra já manifestar sintomas. No nosso estudo, percebemos que os sujeitos que realizaram o TPS para esta doença foram os que apresentavam valores mais altos, quase sempre com relevância clínica, todavia, como eram em número muito reduzido, quaisquer conclusões que pudessem ser tiradas, poderiam ser incompletas e/ou erradas; podemos, porém, referir que, os poucos sujeitos que realizaram o TPS para a DMJ e que aceitaram participar nesta fase da investigação, poderiam corresponder àqueles mais perturbados. Outro aspeto que poderá ir ao encontro dos nossos achados é que, se metade da amostra do estudo de Gonzalez *et al.* (2012) dizia respeito a portadores sintomáticos (doentes, portanto), talvez os valores que encontraram tradutores de baixo bem-estar psicológico se devesse à presença da sintomatologia e não tanto às

consequências do TPS, tal como constatámos neste presente estudo: era o grupo de portadores sintomáticos (ou, no caso da PAF, que realizaram o transplante hepático) os que revelavam valores mais elevados para as variáveis estudadas, chegando mesmo a atingirem valores tradutores de perturbação emocional.

O nosso estudo parece vir corroborar, portanto, várias investigações anteriores que já mencionavam não haver propriamente um impacto psicológico negativo a longo prazo decorrente somente da realização do TPS ou, mais concretamente, do conhecimento do estatuto genético comunicado aos sujeitos, tendo em conta a comparação entre portadores e não portadores assintomáticos. Toda a literatura da área foi tentando perceber e explicar estas evidências, nomeadamente, apresentando possíveis justificações como, mecanismos psicológicos específicos subjacentes a determinadas atitudes perante a realidade da doença genética. Conceitos como pensamentos intrusivos (Tibben *et al.*, 1997), mecanismos de evitamento (Tibben *et al.*, 1997; Decruyenaere *et al.*, 2003) ou de força do ego (Decruyenaere *et al.*, 2003) foram apresentados para explicar consequências menos nefastas decorrentes da realização de um TPS. No entanto, como vimos, algum impacto existe e este presente estudo também o constatou.

Com efeito, verificámos, em relação à variável ansiedade, que aqueles indivíduos que tinham realizado o TPS há sete anos foram os que apresentaram médias mais elevadas ultrapassando o ponto corte da escala aplicada (40 pontos) e, portanto, com valores tradutores de ansiedade clínica; encontrámos, em relação à variável depressão, valores médios tradutores de depressão moderada mas nos portadores sintomáticos (ou na fronteira da depressão leve, nos doentes de PAF transplantados hepáticos) que realizaram o TPS há quatro anos; finalmente, relativamente aos índices psicopatológicos, por um lado as médias obtidas para a nossa amostra revelaram-se superiores à população geral portuguesa, mas inferior à considerada com patologia (Canavarro, 1999; 2007), permitindo-nos perceber que, embora com ausência de psicopatologia, estes indivíduos revelam características que os colocam numa posição de uma certa vulnerabilidade psicológica em relação à população geral, por outro lado, verificámos um ISP superior a 1,7 pontos e, por esta razão, correspondente a psicopatologia, naquele grupo de sujeitos portadores que, perante

a pergunta que os confrontavam com a possibilidade de perceber/sentir a existência de sintomas, reconheceram a sua existência ou demonstravam a sua suspeita.

Refletindo sobre estes aspetos percebemos que não será talvez o conhecimento e, posteriormente, o viver com a informação acerca do seu estatuto genético que altera a vida emocional destes indivíduos, pelo menos dos que procuram os serviços de genética preditiva para fazerem o TPS – ressalvamos a realidade daqueles que ou não procuram e não aceitam fazer o TPS ou, aceitando, desistem de comparecer aos sucessivos *follow-up* -, será mais a sua confrontação real com a existência dos primeiros sintomas – só os doentes revelaram depressão; até momento do eclodir dos sintomas, a forma como parecem lidar com a realidade (da inevitabilidade da doença) é como se ela ainda não existisse – e não existe, de facto, pelo menos no que concerne o plano do concreto! Talvez por essa razão, processos defensivos como o evitamento sejam utilizados eficazmente pelos indivíduos portadores: enquanto não percebem os sintomas da doença, evitam pensar, falar, planear o que quer que seja relacionado com a realidade da doença.

Tornar-se-ia interessante estudar o perfil de personalidade destes indivíduos, no sentido de se perceber estes processos mentais que subjazem às suas reações específicas. Num artigo sobre doentes com PAF, Lopes & Fleming (1996) apontam para a fraca atividade simbólica destes indivíduos enfatizando a sua proximidade mental ao plano do concreto. Diziam serem indivíduos com uma atitude defensiva, traduzida pela falta de empenho numa procura e contacto mais aprofundado com os seus objetos internos, fragilidade de mentalização, pobreza fantasmática, rigidez dos seus mecanismos de defesa, evitamento de contacto emocional autêntico, dor e angústia narcísica, preocupações insistentes à volta do corpo, ou seja, indivíduos evidenciando precariedade dos mecanismos mentais, expressa na dificuldade de mentalizar/expressar conflitos intrapsíquicos e no predomínio da via somática como expressão, sobre a via psíquica (Lopes & Fleming, 1996), fatores que os levam a canalizar todo o seu investimento mental nas sensações corporais.

É certo que, no caso do estudo destas autoras, a referência é da população já com a doença e, para a nossa amostra, os sujeitos que evidenciaram ausência de

perturbação eram, precisamente, os que ainda não estavam doentes, mas, considerando que Lopes & Fleming (1996) se referiam a um tipo de estruturação de personalidade e processo mental específico, estes já estarão presentes nessas pessoas desde muito cedo e, portanto, muito antes de evidenciarem a doença. Por esta razão, consideramos que as explicações apresentadas podem também ajudar a compreender o grupo de indivíduos portadores ainda assintomáticos.

Continuando, estes indivíduos tendem então a evitar tudo o que possa conduzir a processos de mentalização sobre a doença – o que parece ir ao encontro do que Tibben *et al.* (1997) referiam sobre os mecanismos defensivos de evitamento ou os pensamentos sentidos como intrusivos acerca da doença genética.

Parece cada vez mais evidente que a população que acorre à realização dos TPS para doenças neurodegenerativas de início tardio tem uma idiossincrasia muito própria de vivenciar a realidade da doença genética. Algo que talvez já venha desde a sua infância, uma vez que quase sempre assistiram a familiares muito próximos com a doença, e que faça parte da panóplia de fatores que estruturam a sua personalidade e funcionamento mental. Esta especificidade de funcionamento mental poderá ser o que leva estes indivíduos a procurar conhecerem o seu estatuto genético e, igualmente, destes indivíduos, o que continua a fazer uns continuar com os *follow-up* posteriores e outros a, entretanto, desistirem. Decruyenaere *et al.* (2003) falavam em força do ego como uma característica dos indivíduos que melhor lidavam com toda a realidade referente ao TPS e consequente resultado comunicado; e talvez os que tenham mais resistência egóica sejam os que vão permanecendo em contacto mais ativo com a realidade da doença genética, conseguindo comparecer consecutivamente aos vários *follow-up* posteriores, tanto a curto como a longo prazo.

Estes mecanismos e forma de funcionamento mental mostram-se capazes e competentes na tarefa de alívio do sofrimento psicológico (efetivo) dos sujeitos, até ao momento da eclosão dos primeiros sintomas, a partir daí, parecem não mais apresentar a sua boa eficácia, não conseguindo evitar que a perturbação psicológica se manifeste.

O IMPACTO PSICOLÓGICO DOS TPS: aprofundando a interpretação dos resultados

Embora os nossos resultados, na segunda fase deste estudo, tenham revelado valores indicadores de um maior impacto psicológico negativo a longo prazo do que a curto prazo, percebemos que esse impacto não foi muito elevado e tradutor de grande perturbação psicológica; percebemos, igualmente, uma certa continuidade ou coerência dos valores encontrados duma fase para a outra, ou seja, aquela panorâmica descrita e explicada na primeira acaba por se encontrar, de certa forma, na segunda fase. Esta situação leva-nos a enfatizar a ideia, já apresentada, de um certo perfil psicológico muito próprio destes sujeitos.

Assim, voltando um pouco atrás e querendo perceber ou refletir sobre essa idiossincrasia da população que realiza os TPS, parece-nos pertinente retomar a descrição de Lopes & Fleming (1996) sobre as características de funcionamento mental dos doentes de PAF. Primeiro porque, maior parte dos sujeitos da nossa amostra realizou o TPS para esta doença, o que faz com que tenhamos que ter em consideração que este fator pode influenciar os resultados, no sentido de demonstrar mais a realidade desta doença, segundo, porque talvez possamos dar alguma relevância às conclusões retiradas por estas autoras como ponto de partida para uma reflexão acerca dos resultados por nós encontrados.

Tudo parece indicar, então, tratar-se de um tipo de população – esta que recorre aos TPS e que, mais cedo ou mais tarde, quem é portador, evidenciará sintomas - com vivências muito próprias e um funcionamento psíquico muito específico, mais voltado para as problemáticas imediatas pertencentes à realidade externa e não dando *espaço* para integrar e digerir questões mais internas (da sua realidade psíquica), só se voltando, portanto, para a realidade da doença genética apenas quando esta se manifesta. Questões relacionadas com a realidade imediata do dia a dia com as quais as pessoas se deparam diretamente, poderão ter predominância em detrimento de outras com as quais não têm que lidar concretamente; talvez por esta

razão, variáveis como a profissão ou acontecimentos de vida significativos tenham apresentado resultados significativos para o grau de estado emocional dos sujeitos.

Estes indivíduos, caracterizados por Lopes & Fleming (1996), como tendo uma atividade simbólica muito pobre e tendência para a somatização (expressão emocional por uma via somática, mais *coisificada*, o corpo) pode-se inferir que também não apresentem uma fenomenologia do sonho, como refere Pereira (in Sami-Ali, 1992), nem um *existir psíquico* – ou seja, não dão espaço à subjetividade de pensar o simbólico. Aliás, poderemos, a partir da descrição de Lopes & Fleming (1996) sobre as características psicológicas dos doentes com PAF, perceber, nestes indivíduos da nossa amostra, uma aproximação ao conceito do mecanismo defensivo presente nas patologias psicossomáticas referido por Sami-Ali (1992), o recalamento caracterial, mecanismo que impede que a função do imaginário, a própria subjetividade, se manifeste. Este processo, de certo modo, parece encarregar-se de abolir da vida consciente quer o sonho, quer o interesse pelo sonho, mas também o espaço para pensar sobre as coisas mais abstratas ou *realidades* ainda não reais, isto é, sintomas que ainda não existem, doença que ainda não o é.

Este ponto talvez possa, igualmente, servir de auxílio para a compreensão sobre o processo de autosseleção dos indivíduos que realizam o TPS e para o fator mais recorrente na justificação dessa decisão, o alívio da situação de incerteza (sobre o seu estatuto genético).

Com efeito, a situação de incerteza com que sempre viveram (ser ou não ser... portador), talvez os obrigasse a conviver com o *sonho* (pesadelo...) da probabilidade, situação impeditiva de lidar com certezas, com o concreto e impossibilitando perspetivar o futuro com mais clareza e planear concretamente as suas vidas. Esta situação de incerteza – de ser... portador/não portador – pode assumir uma situação de conflito interior que comprometa até uma assunção de identidade própria. Conflito do *ser* ou *não ser* (portador). Conflito talvez insuportável, porque muito à superfície, demasiadamente real para permanecer no inconsciente. Feito o teste, recebido o resultado, por muito dramática que possa ser a notícia, é o fim desse conflito ou, pelo

menos, a “ilusão” do seu fim. No plano do consciente (do real, do concreto), os sujeitos não mais viverão com a incerteza – passam a *ser* o que o teste indicou, podendo isto traduzir-se, por exemplo, na diminuição dos níveis de ansiedade e até de depressão entre o momento pré-teste genético e as avaliações posteriores à comunicação do resultado do TPS, qualquer que ele seja.

Ser portador, por exemplo, é uma realidade que, por muito dolorosa que seja, aos poucos (dias, semanas depois) parece ir sendo diluída, porque não se “materializa” em nada de concreto (não há sintomas). É uma notícia real, é certo, do presente, mas que diz respeito a um tempo futuro que estes sujeitos parecem colocar noutra dimensão – a do recalcado, onde impede que esta realidade seja integrada de afetos e de representações. Mesmo com o passar dos anos, aparentemente nada vem alterar esta situação... até ao momento da confrontação da ameaça perspectivada ou real do aparecimento dos primeiros sintomas.

Esta visão pode ser uma via para explicar porque é que a realização do TPS e, mais concretamente, o conhecimento do estatuto genético de doenças tão incapacitantes e sem cura – embora com soluções mais eficazes no caso da PAF - pareçam não provocar um grande impacto negativo nos indivíduos.

Outra situação que parece enfatizar o que estamos a tentar expor é as médias mais baixas, para as dimensões estudadas, corresponderem aos indivíduos que efetuaram as consecutivas consultas de avaliação neurológica ao longo dos anos, ou seja, conseguiram ir às consultas, pareceram ter a mesma capacidade de lidar com a realidade dessa avaliação, da mesma forma com que lidaram com a realização do TPS: uma forma “alívio” para a incerteza de poderem já evidenciar sintomatologia; por outro lado, aqueles que mencionam não ter efetuado avaliações neurológicas, talvez fossem os que não conseguiam confrontar-se com a possibilidade de já terem sintomas e, portanto, recorreram a mecanismos de evitamento (possivelmente a mesma situação que provocou, anteriormente, a desistência de outros indivíduos dos follow-up de psicologia).

Em resumo, havendo um funcionamento mental que não valoriza o simbólico nem mentaliza a realidade mais abstrata, mas vincula-se ao real e ao concreto, poupa os

indivíduos do desconforto e/ou perturbação mental decorrente de situações dolorosas, fontes de angústia e sofrimento psíquico, que pertencem ainda a um plano do não-existir de uma realidade que, para eles, de facto, ainda não o é. E talvez a tal força do ego descrita por Decuyenaere *et al.* (2003) resida nesta forma de processamento mental.

Com efeito, foram os indivíduos que recorreram a acompanhamento psicológico posterior à comunicação do resultado do TPS, os que evidenciaram médias mais elevadas nas dimensões psicológicas estudadas – aqueles que, ao reconhecerem e aceitarem o seu estado de vulnerabilidade psicológica ou incapacidade em lidar com a realidade da doença, em vez de evitar confrontar-se com isso, assumiam como problema e procuravam ajuda. Os outros, que apresentavam as médias mais baixas, referiram não ter efetuado avaliações e acompanhamentos psicológicos posteriores.

Consideramos importante a abertura de linhas de investigação que possam elucidar sobre as dimensões concernentes aos processos de funcionamento mental mais profundos destes indivíduos, como o estudo dos mecanismos de defesa mais utilizados ou o grau de resiliência destes indivíduos que aceitam realizar o TPS, de forma a ser possível comprovar as explicações esplanadas nos parágrafos anteriores. Essa compreensão poder-se-á revelar útil na elaboração de estratégias de intervenção, a médio e longo prazo, para os indivíduos portadores, com o principal objetivo de prevenir o adoecer psíquico, assim que a doença genética seja diagnosticada.

Conhecer melhor o grupo dos “desistentes”, como alerta Timman *et al.* (2004) – portadores e não portadores - ao longo dos anos, ou seja, desde os follow-up imediatamente após o TPS até aos realizados anos depois, tentando conhecer quais as motivações, receios ou necessidades que os fez afastarem-se cada vez mais da realidade da doença genética, poderá elucidar no sentido de estudar alternativas para novas abordagens de ajuda a estes indivíduos que, afinal, poderão ser realmente quem, de facto, apresenta perturbação psicológica consequente à realização de um TPS.

CONCLUSÕES GERAIS

Com o intuito de se aprofundar o conhecimento sobre as repercussões emocionais a curto, médio e longo prazos, decorrentes da realização dos TPS para as doenças neurodegenerativas de início tardio, na população portuguesa, a partir de uma amostra de utentes que realizaram o TPS para as doenças DH, DMJ e PAF, pudemos concluir que:

1. No geral, os valores das médias das variáveis dependentes - ansiedade, depressão e índices psicopatológicos - baixaram do momento pré-teste para os momentos pós-teste a curto-prazo considerados, sendo que as médias dessas variáveis raramente atingiram valores tradutores de perturbação psicológica (ficaram abaixo dos pontos corte das respetivas escalas).
2. Embora não se conseguindo verificar diferenças estatisticamente significativas entre o médio e o longo prazo, no que respeita ao impacto psicológico decorrente da realização do TPS, constatou-se que no médio/longo prazo (sem diferenciar estes dois períodos) as médias dos valores de ansiedade, depressão e índices psicopatológicos, no geral, não atingem valores tradutores de impacto psicológico negativo para as três doenças consideradas.
3. No que se refere à existência de diferenças significativas sobre impacto psicológico a curto, médio e longo prazo quando considerados o estatuto genético (portador ou não portador) ou o tipo de doença (DH, DMJ ou PAF), concluiu-se que, no curto prazo, a ausência de impacto negativo observou-se para as três doenças estudadas e tanto para os indivíduos que receberam o resultado do TPS de portadores como para os que receberam o resultado de não portadores. A médio e longo prazo, há um ligeiro aumento das médias obtidas para as variáveis dependentes estudadas, quando comparadas com aquelas obtidas no curto-prazo, mas, no geral, continuando a não atingir valores que traduzissem perturbação psicológica. Esta tendência verifica-se para as três doenças e para o estatuto genético, ou seja, não se encontram diferenças significativas para os não portadores e os portadores enquanto assintomáticos; os valores tradutores de perturbação

emocional verificam-se para o grupo de portadores sintomáticos, isto é, os que já estão doentes.

Aprofundando mais os resultados obtidos, concluiu-se que:

4. A ansiedade diminui do momento pré-teste para todos os momentos pós-teste ao longo de um ano, independentemente do resultado do TPS e essa tendência prevalece a médio e longo prazo; só se verifica um aumento da ansiedade para os sujeitos portadores que entretanto começam a manifestar sintomas. A maioria dos sujeitos que evidenciam valores tradutores de ansiedade clínica (score superior a 40) são os que realizaram o TPS há 7 anos.

A depressão vai diminuindo do momento pré-teste para o momento pós-teste ao final de um ano da realização do TPS; a mesma tendência continua a verificar-se ao fim de 4, 7 e 10 anos, assim os portadores continuam assintomáticos. Os valores tradutores de depressão leve são observados nos sujeitos que já evidenciam sintomas da doença ou naqueles portadores que suspeitam já ter sintomas. Os sujeitos que souberam o seu estatuto genético de portador num período de médio prazo e entretanto começaram a evidenciar sintomatologia são os que apresentam valores próximos de depressão moderada.

Os índices psicopatológicos baixam ao final de um ano da realização do TPS e vão-se apresentando assim a médio e a longo prazo após o TPS. Os valores sobem para níveis tradutores de psicopatologia quando os portadores começam a sentir suspeitas sobre o eclodir dos primeiros sintomas da doença genética.

5. Em relação às características sociodemográficas da população que aceita realizar o TPS, concluiu-se que: a maioria é do sexo feminino (58,5%), com uma média de idades inferior para a PAF, a rondar os 35 anos, e para a DH a aproximar-se dos 44 anos. A maioria dos sujeitos que acorrem para a realização do TPS para a PAF é solteira e para as outras doenças é casada. À medida que os follow-up decorrem e se aproxima o final dos 12 meses, o número de sujeitos que desistem aumenta, prevalecendo em maior número os que receberam o resultado de portador.

A médio e longo prazo, quem aceitou participar neste estudo, cerca de 30% apenas da amostra inicial (correspondente àqueles que realizaram o TPS anos antes): a

maioria é do sexo feminino (58,1%), referentes às faixas etárias inferiores aos 40 anos e casada. Relativamente à profissão, a maioria dos sujeitos pertence a cargos diferenciados, relativos a quem tinha concluído o ensino superior, seguido dos reformados. A maioria dos sujeitos tinham realizado, anos antes, o TPS para a PAF (83,7%) e receberam o resultado de portador (55,2%).

6. Conseguiu-se encontrar algumas variáveis preditivas sobre o impacto psicológico negativo a curto prazo, decorrente da realização do TPS:

Em relação aos valores de ansiedade, as variáveis sexo, estado civil e tipo de doença apresentaram valores preditivos, levando a concluir que: as mulheres, quem é casado ou viúvo ou quem realiza o TPS para a DH ou DMJ têm maior propensão para apresentarem valores de ansiedade mais elevados nos momentos pós teste.

Para a variável depressão, concluiu-se que: os sujeitos mais velhos, do sexo feminino ou que realizam o TPS para a DH ou DMJ poderão apresentar maior vulnerabilidade nos pós teste. Um resultado de não portador indica uma possibilidade real de valores de depressão mais elevados ao fim de seis meses após TPS.

Relativamente aos índices psicopatológicos, concluiu-se que: a variável sexo tem poder preditivo para a subescala ansiedade fóbica ao fim de um ano após comunicação do resultado do TPS, isto é, poderá haver uma maior probabilidade das mulheres terem valores de ansiedade fóbica mais elevados, ao fim deste período; que a variável tipo de doença, no momento pré-teste, apresenta valor preditivo para a subescala somatização e, no momento pós-teste, apresenta poder preditivo para as subescalas depressão, ansiedade e hostilidade, querendo isto dizer que, os indivíduos que realizam o TPS para a DH poderão apresentar maiores níveis de somatização no pré-teste e níveis mais elevados de depressão, ansiedade e hostilidade um ano depois.

7. Para os indivíduos que aceitam realizar o TPS e comparecem para a comunicação do resultado, conhecer o seu estatuto genético parece ter benefícios, uma vez que os valores encontrados nas respetivas escalas de avaliação da ansiedade, depressão e índices psicopatológicos, diminuem do momento pré-teste para os momentos pós-teste ao longo de um ano. Esta panorâmica observa-se igualmente

anos depois. Conclui-se que o TPS para estes indivíduos, ao diminuir o grau de incerteza sobre o seu estatuto genético, parece contribuir para um maior bem-estar psicológico.

Apenas na presença efetiva de sintomas, ou da sua suspeita, é que os sujeitos (portadores, evidentemente) começam a apresentar maior propensão para perturbação emocional.

8. Os resultados deste estudo, ao ajudar a conhecer melhor as idiossincrasias deste tipo de população, ajudou a perceber que a perturbação emocional (decorrente da realização de um TPS) só acontece a partir do momento em que começa a existir suspeita do eclodir dos primeiros sintomas ou da sua real existência; enquanto portadores assintomáticos os sujeitos evidenciam valores psicológicos muito semelhantes aos evidenciados pelos sujeitos não portadores.

Concluiu-se então que seria importante refletir sobre a inclusão de períodos de avaliação psicológica a médio e longo prazo dos sujeitos portadores, para um efetivo apoio psicológico de prevenção do aparecimento de perturbação psicológica decorrente do aparecimento (ou suspeita) dos primeiros sintomas – talvez, aproveitando as consultas anuais de avaliação neurológica, efetuando uma consulta de avaliação psicológica.

O desenvolvimento de estratégias de apoio psicológico a esses sujeitos poderia ser outra abordagem a ser desenvolvida no futuro, ou seja, fornecer aos portadores que começassem a evidenciar perturbação psicológica pela eminência da real existência da doença, um apoio efetivo que poderia passar pela realização de *grupos de encontro* onde cada pessoa pudesse partilhar os seus receios, dúvidas, angústias e receber um apoio empático por quem se encontra nas mesmas circunstâncias e estratégias de adaptação psicológica para essa fase da doença por parte dos técnicos.

9. A desistência de uma grande percentagem de utentes ao longo do primeiro ano após realização do TPS e nos anos posteriores foi um aspeto valorizado neste estudo, e levantou-se a questão se não seriam os mais resilientes aqueles que

voltavam para os vários follow-up e os menos resilientes – portanto, os que talvez evidenciassem perturbação psicológica – os que acabavam por desistir.

Seria importante no futuro, estudar-se as características dos utentes que acabam por desistir de comparecer aos follow-up pós-teste genético.

10. Por fim, os indivíduos que evidenciavam perturbação psicológica no momento anterior ao TPS (pré-teste) seriam os que, após a comunicação do resultado, poderiam continuar a apresentar perturbação psicológica, estando esta mais dependente desse estado emocional inicial do que da informação sobre o respetivo estatuto genético.

Seria importante refletir sobre a importância da elaboração de um protocolo alternativo de consultas de psicologia para os utentes que apresentassem algum grau de perturbação psicológica no período anterior à realização do TPS.

PERSPETIVAS FUTURAS

À medida que este estudo ia sendo desenvolvido, fomos-nos deparando com as suas variadas limitações – já esplanadas em páginas anteriores – algumas das quais, juntamente com os resultados evidenciados, nos ajudaram a refletir sobre novas linhas de investigação, no sentido de podermos esclarecer e aprofundar o conhecimento nesta área.

Para que se pudesse evitar o viés nos resultados deste tipo de estudos sobre impacto psicológico, consequentes do grande número de desistências dos utentes que realizam o TPS para uma doença neurodegenerativa de início tardio, poder-se-ia elaborar um verdadeiro estudo longitudinal, onde se acompanhasse uma mesma amostra de sujeitos, desde o pré-teste e ao longo dos 10 anos seguintes; uma amostra mais reduzida que facilitasse o investigador a deslocar-se, se necessário, ao encontro desses sujeitos, para ser mais viável a sua participação. Desta forma, poder-se-iam estudar fatores inerentes aos traços de personalidade desses sujeitos, mecanismos de defesa utilizados e outros constructos mais intrínsecos que nos

ajudassem a perceber as verdadeiras idiossincrasias desta população. Isto poderia ser possível a partir do cruzamento dessas variáveis com outras relativas à sua própria história de vida e da história da doença na sua família; estas condições também ajudariam na compreensão sobre a existência de alguns possíveis nexos de causalidade.

Outra situação pertinente tem a ver com as especificidades atuais da PAF comparativamente às outras doenças deste estudo. Futuramente, seria importante estudar a realidade da PAF separadamente, porque o facto de já existir uma resposta para o seu tratamento, vem trazer uma vivência necessariamente diferente da DH e da DMJ para as quais ainda não existe um tratamento eficaz. Este aspeto também deveria ser ponderado na adaptação de um protocolo de consultas de avaliação psicológica específico para a PAF, onde fossem ponderados os fatores do tratamento para os sujeitos portadores e suas consequências, e, em relação aos portadores das outras doenças neurodegenerativas sem tratamento eficaz, fossem ponderados fatores relativos à inevitabilidade da fatalidade de uma degenerescência invencível.

BIBLIOGRAFIA

- Almeida, D., Vieira, C., Rijo, D., & Felisberto, A. (2005). Toxicodependência e comorbilidade psiquiátrica: Sintomatologia do Eixo I e perturbações de personalidade. *Psiquiatria Clínica*, 26(1), 55-70
- Almqvist, E. W. Bloch, M., & Hayden, M. (1999). A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington Disease. *American Journal of Human Genetics*, 64, 1293-1304
- Almqvist, E.W., Brinkman, R.R., Wiggins, S., & Hayden, M.R. (2003). Canadian Collaborative Study of Predictive Testing. *Clinical Genetics*, 64(4), 300-309.
- André, C., Novis, S., & Cruz, M. (1990). Familial Amyloidotic Polyneuropathy of the portuguese type (type 1) in Rio de Janeiro, Brazil. In P. Costa, Falcão de Freitas, M.J. Saraiva (Eds.), *Familial Amyloidotic Polyneuropathy and other transthyretin disorders*, Vol. 3. Porto: Revista de Ciência e Arte Médicas, Arquivos de Medicina e Centro de Estudos de Paramiloidose
- Baum, A., Friedman, A., & Zakowski (1997). Stress and genetic testing for disease risk. *Journal of Health Psychology* 16(1), 8-19
- Beck, A., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An Inventory for measure depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571
- Beck, A.T., Steer, R.A., Ball, R., & Ranieri, W.F. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories –IA and –II in Psychiatric Outpatients. *Journal of Personality Assessment*, 67, 588-597
- Benjamin, C.M., Adam, S., Wiggins, S., Theilmann, J.L., Copley, T., Bloch, M., Squitieri, F., McKellin, W. *et al.* (1994). Proceed with care: direct predictive testing for Huntington disease. *American Journal of Human Genetics*, 55(4), 606-617
- Bennett-Jones, N. (1998). *Human Genetics: choice and responsibility*. Oxford, England: British Medical Association, Oxford University Press
- Biesecker, B & Peters (2001). Goals of genetic counselling. *Clinical Genetics*, 60(5), 323-330
- Bloch, M., Fahy, M., Fox, S., & Hayden, M. (1989). Presymptomatic testing for Huntington disease: II. Demographic characteristics, life-style patterns, attitudes,

- and psychosocial assessments of the first fifty-one test candidates. *American Journal of Medical Genetics*, 32, 217-224
- Bloch, M., Fahy, M., Fox, S., & Hayden, M. (1992). Predictive testing for Huntington disease in Canada: the experience of those receiving an increased risk. *American Journal of Medical Genetics*, 42(4), 499-507
- Brandt, J., Quaid, K., & Folstein, S.E. (1989). Presymptomatic DNA testing for Huntington's disease. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, 1(2), 195-197
- Broadstock, M., Michie, S., & Marteau, T. (2000). The psychological consequences of predictive genetic testing: a systematic review. *European Journal of Human Genetics*, 8(10), 731-738
- Campos, R.C & Gonçalves, B. (2011). The Portuguese version of the Beck Depression Inventory – II (BDI- II). Preliminary Psychometric Data with Two Nonclinical Samples. *European Journal of Psychological Assessment*, 27 (4), 258-264
- Canavarro, C. (1999). Inventário de Sintomas Psicopatológicos – BSI. In M. Simões, M. Gonçalves, L. Almeida (Eds), *Testes e Provas Psicológicos em Portugal*, Vol. II. Braga: APPORT/SHO
- Canavarro, C. (2007). Inventário de Sintomas Psicopatológicos (BSI). Uma revisão crítica dos estudos realizados em Portugal. In M. Simões, C. Machado, M. Gonçalves, L. Almeida (Eds), *Avaliação Psicológica. Instrumentos validados para a população portuguesa*, Vol. III. Portugal: Quarteto Editora
- Chapman, M. (1992). Canadian experience with predictive testing for Huntington disease: lessons for genetic testing centers and policy makers. *American Journal of Medical genetics*, 42, 491-498
- Codori, AM. & Brandt, J. (1994). Psychological costs and benefits of predictive testing for Huntington disease. *American Journal of Medical Genetics*, 54(3), 174-184
- Codori, A.M., Hanson, R., & Brandt, J. (1994) Self-selection in predictive testing for Huntington's disease. *American Journal of Medical Genetics*, 54, 167–173
- Codori, A., Slavney, P. R., & Brandt, J. (1997). Predictors of psychological adjustment to genetic testing of Huntington's Disease. *Health Psychology*, 16(1), 36-50
- Codori, A.M., Slavney, P.R, Rosenblatt, A., & Brandt, J. (2004). Prevalence of major depression one year after predictive testing for Huntington's disease. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 8(2), 114-119

- Coelho, T., (1996). A experiência do aconselhamento genético na Polineuropatia Amiloidótica Familiar. In J. Sequeiros (Ed.), *O teste preditivo na Doença de Machado-Joseph* (pp.71-78). Porto: UnIGENE, IBMC
- Coelho, T., Maia, L.F, Martins da Silva, A., Waddington, M., Planté-Bordeneuve, V., Lozeron, P., Suhr, O.B, Camplistol, J.M., Conceição, I.M., Schmidt, H.H., Trigo, P., Kelly, J.W., Labaudinière, R., Chan, J., Packman, J., Wilson, A. & Grogan, D.R. (2012). Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*, 79, 785–792
- Cohen, D. (1997). *Os genes da esperança - à descoberta do genoma humano*. Porto: Campo das Letras - Editores, SA.
- Costa, P. (1986). History and geography of Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese Type. In L. Sales (Ed.), *Symposium on Peripheral Neuropathies and satellite symposium on Familial Amyloid Polyneuropathy* (pp. 201-206). Lisboa.
- Costa, M.C., Magalhães, P., Ferreirinha, F., Guimarães, L., Januário, C., Gaspar, I., Loureiro, L., Vale, J., Garrett, C., Regateiro, F.J, Magalhães, M., Sousa, A., Maciel, P., & Sequeiros, J. (2003). Molecular diagnosis of Huntington disease in Portugal: implications for genetic counselling and clinical practice. *European Journal of Human Genetics*, 11(11), 872-878
- Coutinho, P. (1992). *Doença de Machado-Joseph: tentativa de definição*. Tese de Doutoramento, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar - Universidade do Porto, Portugal
- Coutinho, P. (1996). Aspectos clínicos, história natural e epidemiologia na Doença de Machado-Joseph. In J. Sequeiros (Ed.), *O teste preditivo da Doença de Machado-Joseph* (pp.15-22). Porto: UnIGENE, IBMC
- Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Boogaerts, A., Cassiman, J., Cloostermans, T., Demyttenaere, K., Dom, R., Fryns, J.P., & Van den Berghe, H. (1995). Predictive testing for Huntingtont disease: risk perception, reasons for testing and psychological profile of test applicants. *Journal of Genetic Counseling*, 6(1), 1-13.
- Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Boogaerts, A., Cassiman, J., Cloostermans, T., Demyttenaere, K., Dom, R., Fryns, J.P., & Van den Berghe, H. (1996). Prediction of psychological functioning one year after the predictive test for Huntington's disease and impact of the test result on reproductive decision making. *Journal of Medical Genetics*, 33(9), 737-743
- Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., & Van Den Berghe, H. (1997). Non-participation in predictive testing for Huntington's Disease: individual decision-making, personality and avoidant behaviour in the family. *European Journal of Human Genetics*, 5, 351-363

- Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Cloostermans, T., Boogaerts, A., Demyttenaere, K., Dom, R., & Fryns, J.P. (2003). Psychological distress in the 5-year period after predictive testing for Huntington's disease. *European Journal of Human Genetics*, 11(1), 30-8
- Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Cloostermans, T., Boogaerts, A., Demyttenaere, K., Dom, R., & Fryns, J.P. (2004). Predictive testing for Huntington's disease: relationship with partners after testing. *Clinical Genetics*, 65, 24-31
- Denayer, L., Welkenhuysen, M., Evers-Kiebooms, G., Cassiman, J.J., & Van den Berghe, H. (1996). The CF status is not associated with a diminished self-concept or increase anxiety: results of psychometric testing after 1 year. *Clinical Genetics*, 49, 232-236
- Denayer, L., Welkenhuysen M., Evers-Kiebooms, G., Cassiman, J.J., & Van den Berghe, H.(1997). Risk perception after CF carrier testing and impact of the test result on reproductive decision making. *American journal of Medical Genetics*, 69, 422-428
- Derogatis, L.R. & Cleary, P.A. (1977). Confirmation of the dimensional structure of the SCL-90: A study in construct validity. *Journal for Clinical Psychology*, 33, 981-989
- Derogatis, L.R. (1982). *BSI: Brief Symptom Inventory*. Minneapolis: Nacional Computers Systems
- Derogatis, L.R. (1993). *BSI: Brief Symptom Inventory*. Minneapolis: Nacional Computers Systems
- Dozois. D.J., Dobson, K.S., & Anhberg, J.L. (1998). A Psychometric evaluation of the Beck Depression Inventory-II. *Psychological Assessment*, 10, 83-89
- Drugge, U. (1990). Familial Amyloidosis with Polyneuropathy in Sweden: some notes of its historical background. In P. Costa, Falcão de Freitas, M. J. Saraiva (Eds.), *Familial Amyloidotic Polyneuropathy and other transthyretin related disorders* vol. 3. Porto: Revista de Ciência e Artes Médicas, Arquivos de Medicina e Centro de Paramiloidose
- DudokdeWit, A.C., Tibben, A., Frets, P.G., Meijers-Heijboer, E.J., Devilee, P., Klijn, J.M. et al. (1997). BRCA 1 in the family: a case descripton of the psychological inteaction. *American Journal of Human Genetics*, 71, 63-71
- DudokdeWit, A. C., Tibben, A., Duivenvoorden, H. J., Niermeijer, M. F., & Passchier, J. (1998). Predicting adaptation to presymptomatic DNA testing for late onset disorders: who will experience distress? Rotterdam Leiden Genetics Workgroup. *Journal of Medical Genetics*, 35(9), 745-754

- Duisterhof, M., Trijsburg, R.W., Niermeijer, M.F, Roos, R.A.C., & Tibben, A. (2001). Psychological studies on Huntington's disease: making up the balance. *Journal of Medical Genetics*, 38, 852-861.
- Duncan, R., Gillam, L., Savulescu, J., Williamson, R., Rogers, J., & Delatycki, M. (2007). Holding your breath: interviews with young people who have undergone predictive genetic testing for Huntington disease. *American Journal of Medical Genetics*, 143(17), 1984-1989
- Emery, Alan (1984). Introduction - the principles of Genetic Counselling. In A. Emery, I. Pullen (Eds.), *Psychological Aspects of Genetic Counselling*. London, U.K.: Academic Press
- European Community Huntington Disease Collaborative Study Group (1993). Ethical and social issues in presymptomatic testing for Huntington's disease: a European community collaborative study. *Journal of Medical Genetics*, 30, 1028-1035
- Evans, J.P., Skrzynia, C., & Burke, W. (2001). The complexities of predictive genetic testing. *British Medical Journal*, 322, 1052-1056
- Evers-Kiebooms, G., Swerts, A., Cassiman, J., & Van DenBerghe, H. (1989). The motivation of at-risk individuals and their partners in deciding for or against predictive testing for Huntington's disease. *Journal of Clinical Genetis*, 35(1), 29-40
- Evers-Kiebooms, G. & Decruyenaere, M. (1998). Predictive testing for Huntington's disease: a challenge for persons at risk and for professionals. *Patient Educational and Counseling*, 35(1), 15-26
- Evers-Kiebooms, G., Welkenhuyesen, M., Claes, E., Decruyenaere, M., & Denayer, L. (2000). The psychological complexity of predictive testing for late onset neurogenetic diseases and hereditary cancers: implications for multidisciplinary counseling and for genetic education. *Social Science and Medicine*, 51(6), 831-841
- Fanos, L. (1997). Developmental tasks of childhood and adolescence: implications for genetics testing. *American Journal of Medical Genetics*, 71, 22-28
- Fleming, M. (1996). Intervenção psicológica na crise: a experiência com a paramiloidose. In J. Sequeiros (Ed.), *O teste preditivo na Doença de Machado-Joseph* (pp.65-70). Porto: UnIGENe, IBMC
- Fleming, M. & Lopes, A. (2000). Saber ou não saber: dinâmica e impasses psicológicos na doença genética. *Revista Portuguesa de Psicossomática*, 2(1), 33-40.
- Fleming, M., Lêdo, S., Rocha, J.C., & Sequeiros, J. (2004). Impacto psicológico do teste pré-sintomático na doença de Machado-Joseph. Resultados preliminares. *Arquivos de Medicina*, 18(1/2), 72-75.

- Friedman, J. M., Dill, F.J., & Hayden, M. (1996). Nature of the Genetic Material. In Elizabeth A. Nieginski (Ed), *The National Medical Series for Independent Study* (2ª Edição). USA: The Science of Review. Williams & Wilkins
- Gargiulo, M., Lejeune, S., Tanguy, M., Lahlou-Laforet, K., Faudet, A., Cohen, D, Feingold, J., & Durr, A. (2009). Long-term outcome of presymptomatic testing in Huntington disease. *European Journal of Human Genetics*, 17, 165–171
- Gonzalez, C., Gomes, E., Kazachkova, N., Bettencourt, C., Raposo, M., Taylor, T., MacLeod, P., Vasconcelos, J., & Lima, M. (2012). Psychological Well-Being and Family Satisfaction Levels Five Years After Being Confirmed as a Carrier of the Machado-Joseph Disease Mutation. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 16(12), 1-6
- Gusella, J., Wexler, N., Conneally, P., Naylor, S., Anderson, M., Tanzi, R., Watkins, P., Ottina, K., Wallace, M., Sakaguchi, A., Young, A., Shoulson, I., Bonilla, E., & Martin, J. (1983). A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*, 306, 234-238
- Harding, A. (1993). Clinical Features and classification of inherited ataxias. In A. Harding, T. Deufel (Eds), *Advances in Neurology: inherited ataxias*, Vol. 61. New York: Raven Press, Ltd.
- Harper, P., Lim, C., & Craufurd, D. (2000). Ten years of presymptomatic testing for Huntington's disease: the experience of the U.K. Huntington's disease prediction consortium. *Journal of Medical Genetics*, 37(8), 567-571
- Hayden, M. R. (1981). *Huntington's Chorea*. New York
- Hayden, M., Robbins, C., Allard, D., Haines, J., Fox, S., Wasmuth, J., Fahy, M., & Bloch, M. (1988). Improved predictive testing for Huntington disease by using three linked DNA markers. *American Journal Of Human Genetics*, 43(5), 689-694
- Hawkins, A., Ho, A., & Hayden, M. (2011). Lessons from predictive testing for Huntington disease: 25 years on. *Journal of Medical Genetics*, 48 (10), 649-650. Disponível em <http://jmg.bmj.com/>
- Holmgren, G., Steen, L., Ekstedt, J., Groth, C.G., Ericzon, B.G., Eriksson, S., Andersen, O. et al. (1991). Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Journal of Clinical Genetics*, 40(3), 242-246
- Huggins, M., Bloch, M., Wiggins, S., Adam, S., Suchowersky, O., Trew, M., Klimek, M. et al. (1992). Predictive testing for Huntington disease in Canada: adverse effects and unexpected results in those receiving a decreased risk. *American Journal of Medical genetics*, 42(4), 508-515

- International Huntington Association and World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Disease (1994). Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Journal of Medical Genetics*, 31, 555-559
- Kash, K.M. & Lerman, C. (1998). Psychological, social and ethical issues in gene testing. In Holland et al. (Eds). *Psycho-Oncology* (pp.196-207). New York: Oxford University Press
- Kessler, S. & Bloch, M. (1989). Social system responses to Huntington disease. *Family Process Journal*, 28(1), 59-68
- Kessler, S. (1994). Predictive testing for Huntington disease: a psychologist view. *American Journal of Medical Genetics*, 54(3), 161-166
- Kessler, S. (1997). Psychological aspects of genetic counselling. XI: nondirectiveness revisited. *American Journal of Medical Genetics*, 72(2), 164-171
- Kevles, D. (1995). *In the name of Eugenics: Genetics and the uses of Human Heredity*. USA: Havard University Press
- Knight, R. G. (1992). *The neuropsychology of degenerative brain diseases*. England: Lea Press.
- Krush, A. & Evans, K. (1984). *Family studies in genetic disorders*. USA: Charles C. Thomas Publisher
- Lêdo, S. (2002). *O primeiro dia do resto de suas vidas. Alguns aspectos psicológicos da Paramiloidose*. Dissertação de mestrado, Instituto Superior de Psicologia Aplicada - Lisboa, Portugal
- Leitão, M.L. (1998). *A gravidez de alto risco genético: contributo para a compreensão dos fenómenos psicológicos envolvidos*. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação - Universidade de Coimbra, Portugal
- Leite, A. (2006). *Determinantes Psicossociais da Adesão ao Teste Pré-Sintomático em Doenças Neurológicas Hereditárias de Aparecimento Tardio*. Tese de Doutoramento, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto, Portugal
- Lerman, C. (1997). Psychological aspects of genetic testing: introduction to the special issue. *Health Psychology*, 16(1), 3-7
- Lerman, C., Croyle, R.T., Tercyak, K., & Hamann, H. (2002). Genetic testing: psychological aspects and implications. *Journal of Consulting and clinical psychology*, 70(3), 784-797

- Lickleder, C., Wolff, G. & Barth, J. (2008). Mental health and quality of life after genetic testing for Huntington disease: a long-term effect study in Germany. *American Journal of Medical Genetics*, 146A(16), 2078-2085
- Lima, M. (1996). Demografia e genética histórica na Doença de Machado-Joseph. In J. Sequeiros (Ed), *O Teste Preditivo na Doença de Machado-Joseph*. Porto: UnIGENe, IBMC.
- Lima, M., Kay, T., Vasconcelos, L., Mota-Vieira, C., Gonzalez, C., Peixoto, A., Abade, A., MacLeod, P., Graça, R., & Santos, J. (2001). Disease knowledge and attitudes toward predictive testing and prenatal diagnosis in families with Machado-Joseph disease from the Azores Islands. *Community Genetics*, 4(1), 36-42
- Lopes, A. & Fleming, M. (1996). Doença somática e organização psíquica: reflexões a partir da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. *Revista Portuguesa de Psicanálise*, 15, 93-100
- Lopes, A. & Fleming, M. (1998). Aspectos psicológicos da Polineuropatia Amiloidótica Familiar: a trama subterrânea intergeracional. *Brotéria Genética*, XIX (XCIV), 183-192
- Lopes, A. (2003). Depressão em P-L: Aspectos ligados às doenças genéticas de início tardio. *Revista Portuguesa de Psicossomática*, 1(5), 139-144.
- Lopes, A. (2006). Aspectos psiquiátricos e psicossociais nos doentes com PAF. *Sinapse*, 6(1), 129-133
- Lowit, A. & Van Teijlingen, E. (2005). Avoidance as a strategy of (not) coping: qualitative interviews with carers of Huntington's Disease patients. *BMC Family Practice*. Disponível em <http://www.biomedcentral.com/1471-2296/6/38>
- Marteau, T., Dundas, R., & Axworthy (1997). Long-term cognitive and emotional impact of genetic testing for carriers of cystic fibrosis: the effects of test result and gender. *Journal of Health Psychology*, 16(1), 51-62
- Marteau, T. & Croyle, R. (1998). The new genetics. Psychological responses to genetic testing. *British Medical Journal*, 316 (7132), 693-696
- Mattsson, B. & Almqvist, E. (1991). Attitudes towards predictive testing in Huntington's disease – a deep interview study in Sweden. *Journal of Family Practice*, 8(1), 23-27
- McAllister, M. (1999). *Predictive testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a theory of engagement*. PhD Thesis - University of Cambridge, U.K.
- McIntyre, T. & Araújo-Soares, V. (1999). Inventário de depressão de Bek: estudo de validade numa amostra de doentes com dor crónica. In S. Soares, S. Araújo, S.

- Caíres (Eds), *Avaliação psicológica: formas e contextos* (pp.235-255). Braga: APPORT
- Michie, S., Bobrow, M., & Marteau, M. (2001). Predictive genetic testing in children and adults: a study of emotional impact. *Journal of Medical Genetics*, 38, 519-526
- Michie, S., Smith, J.A., Senior, V., & Marteau, T. (2003). Understanding Why Negative Genetic Test Results Sometimes Fail to Reassure. *American Journal of Medical Genetics*, 119(A), 340–347
- Meiser, B. & Dunn, S. (2000). Psychological impact of genetic testing for Huntington disease: an update of the literature. *Journal of Neurology and Neurosurgery Psychiatry*, 69(5), 574-578
- Meiser, B, Gleeson, M., & Tucker, K. (2000). Psychological impact of genetic testing for adult-onset disorders. An update for clinicians. *Medical Journal of Australia*, 172(3), 126-129
- Meissen, G.J. & Berchek, R.L. (1987). Intended use of predictive testing by those at-risk for Huntington disease. *American Journal of Medical Genetics*, 26(2), 283-293
- Meissen, G.J., Mastromauro, C.A., Kiely D., McNamara, D., & Myers, R.H. (1991). Understanding the decision to take the predictive test for Huntington disease. *American Journal of Medical Genetics*, 39(4), 404-410
- Monteiro, M., Matos, A.P., & Coelho, R. (2004). Adaptação psicológica de mães cujos filhos apresentam paralisia cerebral: resultados de um estudo. *Revista Portuguesa de Psicossomática*, 6, 115-130
- Motta, P. (1985). *Genética em Psicologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan
- Norusis, M. J. (2011). *PASW Statistics 18 Guide to Data Analysis*. USA: Pearson Education
- Osswald, W. (1996). Experiência nazi da eutanásia: memória e lição. *Brotéria*, 142, 519-542
- Paneque, H. M., Prieto, A. L., Reynaldo, R. R., Cruz, M. T., Santos, F. N., Almaguer, M. L., et al. (2007a). Psychological aspects of presymptomatic diagnosis of spinocerebellar Ataxia type 2 in Cuba. *Community Genetics*, 10, 132–139
- Paneque, M., Lemos, C., Escalona, K., Prieto, L., Reynaldo, R., Velázquez, M., Quevedo, J, Santos, N., Almaguer, L., Velázquez, L., Sousa, A., Fleming, M., & Sequeiros, J. (2007b). Psychological follow-up of presymptomatic genetic testing for spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) in Cuba. *Journal of Genetic Counseling*, 16(4), 469-479

- Paneque, M. (2008). *Impacto psicossocial de pruebas genéticas predictivas en enfermedades neurodegenerativas de inicio tardío (ataxia espinocerebelosa tipo 2 y polineuropatía amiloidótica familiar ATTRV30M)*. Dissertação de Doutoramento, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto, Portugal
- Paneque, M., Lemos, C., Sousa, A., Velázquez, P. L., Fleming, M., & Sequeiros, J. (2009). Role of the disease in the psychological impact of pre-symptomatic testing for SCA2 and FAP ATTRV30M: experience with the disease, kinship and gender of the transmitting parent. *Journal of Genetic Counseling*, 18, 483–493
- Paulsen, J.S., Ready, R.E., Hamilton, J.M., Mega, M.S., & Cummings, L. (2001). Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 71, 310-314
- Pestana, M.H. & Gageiro, J.N., (1998). *Análise de dados para Ciências Sociais – A complementaridade do SPSS*. Lisboa: Edições Sílabo.
- Ponciano, E., Vaz Serra, A., & Relvas, J. (1982). Aferição da Escala de Auto-avaliação de Ansiedade de Zung, numa amostra da população portuguesa-I.- Resultados da aplicação numa amostra de população normal. *Psiquiatria Clínica*, 3(4), 191-202
- Quaid, K. & Morris, M. (1993). Reluctance to undergo predictive testing: the case of Huntington's disease. *American Journal of Medical Genetic*, 45(1), 41-45
- Quartilho, M. (1999). *Fibromialgia e Somatização*. Dissertação de Doutoramento, Faculdade de Medicina - Universidade de Coimbra, Portugal
- Reed, S. (1955). *Counseling in Medical Genetics*. Philadelphia: W.B. Saunders Co.
- Ribeiro, J. L. P. (2007). *Avaliação em Psicologia da Saúde: Instrumentos publicados em Português*. Coimbra: Série Psicologia e Saúde, Quarteto Editora
- Richards, F. & Williams, K. (2004). Impact on couple relationships of predictive testing for Huntington disease: a longitudinal study. *American Journal of Medical Genetics*, 126(A), 161-169
- Richards, F. (2004). Couple's experience of predictive testing and living with the risk or reality of Huntington disease: a qualitative study. *American Journal of Medical Genetics*, 126(A), 170-182
- Rolim, L. (2000). *Psicologia clínica na doença de Machado-Joseph: estudo de instrumentos de avaliação no contexto do teste preditivo*. Dissertação de doutoramento, Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação – Universidade de Coimbra, Portugal

- Rolim, L., Leite, A., Lêdo, S., Paneque, M., Sequeiros, J., & Fleming, M. (2006) Psychological aspects of pre-symptomatic testing for Machado-Joseph disease and familial amyloid polyneuropathy type I. *Journal of Clinical Genetics*, 69(4), 297–305
- Sami-Ali (1992). *Pensar o somático: Imaginário e Patologia*. Lisboa: ISPA.
- Sales-Luis, M.L., Conceição, I., & Carvalho, M. (2003). Clinical and Therapeutic Implications of Presymptomatic Gene Testing for Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP). *Amyloid: Journal Protein Folding Disorder*, 10(1), 26-31
- Saraiva, M. J. & Costa, P. (1986). Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Portuguese type: phenotype and genotype. In M. L. Sales-Luís (Eds.), *Symposium on Peripheral Neuropathies* (pp.207- 212). Lisboa
- Sequeiros, J. (1986). Genetics of Hereditary Amyloid Neuropathy Type 1 (Portuguese, Andrade). In M.L. Sales-Luís (Ed), *Symposium on Peripheral Neuropathies* (pp.251-257). Lisboa
- Sequeiros, J. (1993). Machado-Joseph Disease: epidemiology, genetics and genetics epidemiology. In R. Lechtenberg (Ed.), *Handbook of cerebellar Diseases*. New York: Dekker
- Sequeiros, J. (1996a). História da Doença de Machado-joseph. In J. Sequeiros (Ed.), *O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph* (pp.3-14). Porto: UnIGENe, IBMC
- Sequeiros,, J. (1996b). Genética clássica e genética molecular na Doença de Machado-Joseph. In J. Sequeiros (Ed.), *O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph* (pp.33-48). Porto: UnIGENe, IBMC
- Sequeiros,, J. (1996c). Aconselhamento genético e teste preditivo na Doença de Machado-Joseph. In J. Sequeiros (Ed.), *O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph* (pp.97-112). Porto: UnIGENe, IBMC
- Sequeiros, J. (1998). Prenatal diagnosis of late-onset diseases. *Progresos en Diagnostico Prenatal*, 10(4), 218-220.
- Sequeiros, J. (2001). Aconselhamento genético e testes preditivos em doenças da vida adulta. In J. Archer, W. Biscaia, P. Osswald, & M. Renaud (Eds.), *Novos desafios à Bioética*, 27 (pp.172-189). Porto: Porto Editora.
- Sequeiros J, Pinto-Basto J, Rocha J, Lêdo S, Leite A, Rolim L, Branco M, Albuquerque S, Paneque M, Marta M, Barbot C, Leal-Loureiro J, Lopes A, & Fleming, M (2006). Ten years of a programme for presymptomatic testing (PST) and prenatal diagnosis (PND) in late-onset neurological diseases in Portugal: Machado-Joseph disease (MJD), Huntington disease (HD) and familial amyloid neuropathy type I - ATTRV30M (FAP-I). *European journal of human genetics*, EJHG 01, 14(S1), 1-1

- Siegel, S. & Castellan, N.J. (1988). *Nonparametric statistics for the behavioral sciences* (2nd ed.). New York: McGraw-Hill
- Silva, A.M., Sousa, A., Fonseca, I., & Coelho, T. (2004). Genetic epidemiology of familial amyloid polyneuropathy TTRMet30 in Portugal. *European Journal of Neurology*, 11(2), 32.
- Skirton, H., Goldsmith, L., Jackson, L., & Tibben, A. (2013). Quality in genetic counselling for presymptomatic testing — clinical guidelines for practice across the range of genetic conditions. *European Journal of Human Genetics*, 21, 256-260
- Sousa, A., Silva, A.M., Maia, L. & Coelho, T. (2008). Familial amyloid polyneuropathy (ATTRV30M): a change in paradigm?. *European Journal of Human Genetics*, 16(2), 365-365
- Sutton, E.H. (1980). *An Introduction to Human genetics* (3rd Ed.). USA, Philadelphia: Saunders College
- Takiyama, Y., Nishizawa, M., Tanaka, H., Kawashima, S., Sakamoto, H., Karube, Y., Shimazaki, H., Soutome, M., Endo, K., Ohta, S., Kagawa, Y., Kanazawa, I., Mizumo, Y., Yoshida, M., Yuasa, T., Horikawa, Y., Oyanagi, K., Nagai, H., Kondo, T., Inuzuka, T., Onodera, O., & Tsuji, S. (1993) The gene for Machado-Joseph disease maps to human chromosome 14q. *Nature Genetics*, 4, 300–304
- Tibben, A., Duivenvoorden, H., Vegter-van der Vlis, M., Niermeijer, M., Frets, P., Van de Kamp, J., Roos, RA., Rooijmans, H., & Verhage, F. (1993). Presymptomatic DNA testing for Huntington disease: identifying the need for psychological intervention. *American Journal of Medical Genetic*, 48(3), 137-144
- Tibben, A., Duivenvoorden, H., Vegter-van der Vlis, M., Roos, RA., & Verhage, F. (1994). Psychological effects of presymptomatic DNA testing for Huntington's disease in the Dutch program. *Psychosomatic Medicine Journal*, 55(6), 526-532
- Tibben, A., Timman, R., Bannink, E., & Duivenvoorden, H. (1997). Three years follow-up after presymptomatic testing for Huntington's Disease in tested individuals and partners. *Health Psychology*, 6(1), 20-35
- Tibben, A. (2007). Predictive testing for Huntington's disease. *Brain Research Bulletin*, 72(2-3), 165-171
- Timman, R., Roos, R., Maat-Kievit, A., & Tibben, A. (2004). Adverse Effects of Predictive Testing for Huntington Disease Underestimated: Long-Term Effects 7–10 Years After the Test. *Health Psychology*, 23(2), 189-197
- Thompson, J.S. & Thompson, M.W. (1981). *Genética Médica* (3ª Edição). Brasil: Interamericana

- Vaz-Serra, A. & Pio-Abreu, J.L. (1973a). Aferição dos quadros depressivos. I – Ensaio de aplicação do Inventário Depressivo de Beck a uma amostra portuguesa de doentes deprimidos. *Coimbra Médica*, 20, 623-644.
- Vaz-Serra, A. & Pio-Abreu, J.L. (1973b). Aferição dos quadros depressivos. II – Estudo preliminar de novos agrupamentos sintomatológicos para complemento do Inventário Depressivo de Beck. *Coimbra Médica*, 20, 713-736
- Vaz-Serra, A., Ponciano, E., & Relvas, J. (1982). Aferição da Escala de Auto-avaliação de Ansiedade de Zung, numa amostra da população portuguesa-II- Sua avaliação como instrumento de medida. *Psiquiatria Clínica*, 3(4), 203-213
- Vaz-Serra, A. (1994). *IACLIDE: Inventário de Avaliação Clínica da Depressão*. Coimbra: Psiquiatria Clínica.
- Vigne, D. (1998). L'irrésistible envolée des tests génétiques. Génétique des cancers: la quadrature du test. *Biofutur*, 181, 20-23
- Walker, A.P. (1997). Genetic counseling. In C. Rimoin (Ed.), *Emery's and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics* (3ª edição). New York: Churchill Livingstone
- Weil, J. (2003). Psychosocial genetic counseling in the post-nondirective era: A point of view. *Journal of Genetic Counseling*, 12(3), 199-211
- Wexler, N. (1979). Genetic "Russian roulette": the experience of being at risk for Huntington's disease. In S. Kessler (Ed.), *Genetic counseling: psychological dimensions* (pp.199-220). New York: Academic Press.
- Wiggins, W. (1992). The Tiresias Complex: Huntington's disease as a paradigm of testing for late onset disorders. *Faseb Journal*, 6, 2820-2825
- Wiggins, W., Whyte, P., Huggins, M., Adam, S., Theilmann, J., Bloch, M., Sheps, S., Schechter, M., & Hayden, M. (1992). The psychological consequences of predictive testing for Huntington's disease. Canadian collaborative study of predictive testing. *New England Journal of Medicine*, 327(20), 1401-1405
- Zagalo-Cardoso, J. (1995). *Aconselhamento genético - para uma valorização do paradigma psicológico*. Tese de Doutoramento, Faculdade de Psicologia - Universidade de Coimbra, Portugal
- Zagalo-Cardoso, J. & Rolim, L. (2005). Aspectos Psicossociais da Medicina Preditiva: Revisão da literatura sobre testes de riscos genéticos. *Psicologia Saúde e Doenças*, 6 (1), 3-34
- Zung, W (1971). A rating instrument for anxiety disorders. *Official Journal of Psychosomatic Medicine*, 12(6), 371-379

ANEXOS

ANEXO 1 – Questionários (Não-portadores e Portadores)

ANEXO 2 – Escala de Ansiedade de Auto-avaliação de Zung

ANEXO 3 – Escala Auto-aplicada para Avaliação da Depressão de Beck

ANEXO 4 – Inventário de Sintomas Psicopatológicos

ANEXO 5 - Lêdo, S., Leite, A., & Sequeiros, J. (2013). Anxiety and pre-symptomatic testing for neurodegenerative disorders. *Open Journal of Genetics*, 3: 14-26.

ANEXO 6 - Lêdo, S., Leite, A., & Sequeiros, J. (2014). Depression levels in Pre-symptomatic Testing for Neurodegenerative Diseases: a psychological point of view. *Journal of Life Medicine*, 2(2): 39-50.

ANEXO 7 - Lêdo, S., Paneque, M., Rocha, J., Leite, A., & Sequeiros, J. (2013). Predictive testing for two neurodegenerative disorders (FAP and HD): A psychological point of view. *Open Journal of Genetics*, 3: 270-279.

